МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Осельтамивира фосфат, ФС**

**капсулы**

**Осельтамивир,**

**капсулы**

**Oseltamiviri phosphatis**

**capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат осельтамивира фосфат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит осельтамивира фосфат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества осельтамивира С16H28N2O4.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество осельтамивира, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца осельтамивира фосфата.* Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца осельтамивира фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор дополнительно разводят тем же растворителем до ожидаемой концентрации осельтамивира в испытуемом растворе.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца осельтамивира фосфата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество осельтамивира, перешедшее в раствор, в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца осельтамивира фосфата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца осельтамивира фосфата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения раствора стандартного образца осельтамивира фосфата; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество осельтамивира в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание осельтамивира фосфата в стандартном образце осельтамивира фосфата, %; |
|  | 312,4 | **–** | молекулярная масса осельтамивира; |
|  | 410,4 | **–** | молекулярная масса осельтамивира фосфата. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества осельтамивира C16H28N2O4.

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

*Раствор фосфорной кислоты*. Смешивают 0,38 г фосфорной кислоты концентрированной с 1000 мл воды.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают около 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в 980 мл воды, доводят рН раствора до 6,00±0,02 калия гидроксида раствором 5 %. Объём раствора доводят водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Буферный раствор—метанол—ацетонитрил 620:245:135.

*Растворитель.* Раствор фосфорной кислоты—метанол—ацетонитрил 620:245:135.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 15 мг осельтамивира, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 8 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца осельтамивира фосфата.* Около 19,7 мг (точная навеска) стандартного образца осельтамивира фосфата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 8 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца осельтамивира фосфата, доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 5 мг стандартного образца примеси С и около 5 мг стандартного образца примеси G помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

примесь С: (3*R*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-ацетамидо-3-(пентан-3-илокси)циклогекс-1-ен-1-карбоновая кислота, CAS 187227-45-8;

примесь D: этил(4-ацетамидо-3-гидроксибензоат), CAS 1346604-18-9;

примесь G: этил[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-ацетамидо-3-(пентан-3-илокси)циклогекс-1-ен-1-карбоксилат], CAS 956267-10-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм |
| Температура колонки | 50 °С |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 207 нм |
| Объём пробы | 20 мкл |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика осельтамивира. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Осельтамивир – 1 (около 20 мин); примесь С – около 0,18; примесь D – около 0,51; примесь G – около 1,45.

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

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика осельтамивира фосфата должно составлять не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии пика (As)* осельтамивира фосфата должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика осельтамивира фосфата должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику осельтамивира фосфата, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика осельтамивира на хроматограмме раствора стандартного образца осельтамивира фосфата; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца осельтамивира фосфата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество осельтамивира в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | − | содержание осельтамивира фосфата в стандартном образце осельтамивира фосфата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | 312,4 | – | молекулярная масса осельтамивира; |
|  | 410,4 | – | молекулярная масса осельтамивира фосфата. |

*Допустимое содержание примесей:*

*–* примесь С не более 2,0 %;

– примесь D не более 0,3 %;

– примесь G не более 0,5 %;

– неидентифицированные примеси не более 0,2 % каждая;

– суммарное содержание неидентифицированных примесей не более 0,5 %;

– суммарное содержание всех примесей не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика осельтамивира на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** 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 раствор стандартного образца осельтамивира фосфата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца осельтамивира фосфата:

– *фактор асимметрии пика (As)* осельтамивира фосфата должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика осельтамивира фосфата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– э*ффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику осельтамивира фосфата, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание осельтамивира С16H28N2O4 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика осельтамивира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика осельтамивира на хроматограмме раствора стандартного образца осельтамивира фосфата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца осельтамивира фосфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание осельтамивира фосфата в стандартном образце осельтамивира фосфата, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество осельтамивира в одной капсуле, мг; |
|  | 312,4 | **–** | молекулярная масса осельтамивира; |
|  | 410,4 | **–** | молекулярная масса осельтамивира фосфата. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.