МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Оланзапин, таблетки ФС**

**Оланзапин, таблетки**

**Olanzapini tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат оланзапин, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества оланзапина C17H20N4S.

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

**Подлинность**

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

2. *Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца оланзапина в области длин волн от 200 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество оланзапина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации оланзапина около 2,8 мкг/мл.Срок годности раствора не более 48 ч при хранении в защищенном от света месте.

*Раствор стандартного образца оланзапина*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. Срок годности раствора не более 48 ч при хранении в защищенном от света месте.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца оланзапина и испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 258 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество оланзапина C17H20N4S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙5∙F∙P}{A\_{0}∙100∙200∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,225}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца оланзапина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание оланзапина в стандартном образце оланзапина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оланзапина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) оланзапина C17H20N4S.

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

Все растворы готовят в темной посуде, используют свежеприготовленными или хранят в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С не более 20 ч.

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

*Буферный раствор Б.* Раствор натрия эдетата в буферном растворе А 37 мг/л.

*Растворитель*. Буферный раствор Б—ацетонитрил 60:40.

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг оланзапина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, встряхивают, обрабатывают ультразвуком в ледяной воде, выдерживают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют или центрифугируют.

*Раствор стандартного образца оланзапина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца оланзапина и доводят объем раствора растворителем до метки.

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)пиперазин1-оксид, CAS 174794-02-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (C8), 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, % |
| 0–10 | 100 | 0 |
| 10–20 | 100→0 | 0→100 |
| 20–25 | 0 | 100 |
| 25–26 | 0→100 | 100→0 |
| 26–35 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца оланзапина и испытуемый раствор.

*Идентификация пиков.* Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности 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 разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и оланзапина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум для* пика оланзапина должно быть не менее 10.

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

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙0,5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание оланзапина в стандартном образце оланзапина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оланзапина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- каждая из примесей B, C и D – не более 0,50 %;

- каждая неидентифицированная примесь – не более 0,20 %;

- сумма всех примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина (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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в 950 мл воды очищенной, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, прибавляют 12,0 г натрия додецилсульфата, растворяют и доводят объем раствора водой очищенной до метки, перемешивают и фильтруют.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка таблеток, соответствующую около 50 мг оланзапина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с 50 мл ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца оланзапина*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (C8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца оланзапина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина:

- *фактор асимметрии* *пика* (*As*) оланзапина должен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оланзапина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки(N)*, рассчитанная по пику оланзапина, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание оланзапина C17H20N4S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100·25·5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·50·50·5∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика оланзапина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание оланзапина в стандартном образце оланзапина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оланзапина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.