МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оланзапин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Оланзапин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Olanzapini tabulettae dispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат оланзапин, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

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

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

**Подлинность.** *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»).

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Хлорная кислота—ацетонитрил—вода 2:200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Хлорная кислота—вода—ацетонитрил 2:400:600.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 35:65.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг оланзапина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, механически встряхивают в течение 25 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца оланзапина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 160 мл ПФА, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин 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 ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 6,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 30 мг стандартного образца оланзапина, 2 мг стандартного образца примеси С оланзапина, прибавляют 150 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 7,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца оланзапина и доводят объём 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 4 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 13 | 93 | 7 |
| 13 – 28 | 93 → 0 | 7 → 100 |
| 28 – 33 | 0 | 100 |
| 33 – 33,1 | 0 → 93 | 100 → 7 |
| 33,1 – 44 | 93 | 7 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Оланзапин – 1 (около 12 мин); примесь С – около 1,2; примесь В – около 2,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками оланзапина и примеси С должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* оланзапина должен быть не более 2,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина *относительное стандартное отклонение* площади пика оланзапина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 0,53; примесь С – 1,27.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·10·5·6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·200·50·50·6}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество оланзапина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание оланзапина в стандартном образце оланзапина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 0,50 %;

- примесь С – не более 0,50 %;

- любая другая примесь – не более 0,20 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом производной спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения таблетки. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации оланзапина около 0,03 мг/мл.

*Раствор стандартного образца оланзапина.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения навески и доводят объём раствора растворителем до метки.

Регистрируют спектры поглощения  испытуемого раствора и раствора стандартного образца в интервале от 210 и 400 нм через 1 нм, используя в качестве раствора сравнения растворитель, и преобразуют в спектр производной первого порядка *dA*/*d*λ.

Из значения производной для каждого раствора при 336 нм вычитают значение производной для того же раствора при 294 нм.

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

$$X=\frac{(dA\_{1}/dλ\_{336}-dA\_{1}/dλ\_{294})∙a\_{0}∙P∙F∙100}{(dA\_{0}/dλ\_{336}-dA\_{0}/dλ\_{294})∙L∙500}=\frac{(dA\_{1}/dλ\_{336}-dA\_{1}/dλ\_{294})∙a\_{0}∙P∙F}{(dA\_{0}/dλ\_{336}-dA\_{0}/dλ\_{294})∙L∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$dA\_{1}/dλ\_{336}$$ | **–** | производная первого порядка оптической плотности испытуемого раствора при 336 нм; |
|  | $$dA\_{1}/dλ\_{294}$$ | **–** | производная первого порядка оптической плотности испытуемого раствора при 294 нм; |
|  | $dA\_{0}/dλ\_{336}$ | **–** | производная первого порядка оптической плотности раствора стандартного образца оланзапина при 336 нм; |
|  | $$dA\_{0}/dλ\_{294}$$ | **–** | производная первого порядка оптической плотности раствора стандартного образца оланзапина при 294 нм; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание оланзапина в стандартном образце оланзапина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество оланзапина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг оланзапина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, механически встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 6,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца оланзапина.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца оланзапина помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 160 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 87 | 13 |
| 10 – 20 | 87 → 0 | 13 → 100 |
| 20 – 26 | 0 | 100 |
| 26 – 26,1 | 0 → 87 | 100 → 13 |
| 26,1 – 36 | 87 | 13 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца оланзапина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина *относительное стандартное отклонение* площади пика оланзапина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание оланзапина C17H20N4S в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100·25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200·6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·2,083}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика оланзапина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых 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. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.