МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Орлистат, капсулы** |  | **ФС** |
| **Орлистат, капсулы** |  |  |
| **Orlistati capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат орлистат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества орлистата C29H53NO5.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество орлистата, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 1 л (для дозировок 60 мг и менее – 500 мл); |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* В химический вместимостью 1 л помещают 30 г натрия лаурилсульфата и 5 г натрия хлорида, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 1 каплю октанола, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,00±0,05. Полученный раствор помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*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. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации орлистата около 0,12 мг/мл.

*Раствор стандартного образца орлистата.* Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца орлистата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 2 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца орлистата и испытуемый раствор.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика орлистата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика орлистата на хроматограмме раствора стандартного образца орлистата; |
|  | *V* | **–** | объем среды растворения; |
|  |  *a*0 | **–** | навеска стандартного образца орлистата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание орлистата в стандартном образце орлистата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество орлистата в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) орлистата C29H53NO5 от заявленного количества.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 250:750.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертого содержимого капсул, соответствующую около 0,5 г орлистата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца орлистата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца орлистата, прибавляют 7 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца орлистата пиранового аналога.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мг стандартного образца орлистата пиранового аналога, прибавляют 7 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25,0 мг стандартного образца орлистата, прибавляют 3 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца орлистата пиранового аналога и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца орлистата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Пирановый аналог: [(3*S*,4*R*,6*S*)-3-Гексил-2-оксо-6-ундецилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил][(2*S*)-4-метил-2-формамидопентаноат], CAS 130793-27-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 60 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Орлистат – 1 (около 18 мин); пирановый аналог – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пиранового аналога и орлистата должно быть не менее 1,4.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца орлистата:

– *фактор асимметрии пика (AS)* орлистата должен быть не более 2,0;

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10·20}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·2},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

– пирановый аналог – не более 1,0 %;

– любая другая примесь – не более 1,0 %;

– сумма примесей – не более 3,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика орлистата 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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 140:860.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску растертого содержимого капсул, соответствующую около 50 мг орлистата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца орлистата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца орлистата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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

– *фактор асимметрии пика (AS)* орлистата должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание орлистата C29H53NO5 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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