МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Орлистат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Орлистат, таблетки** |  |  |
| **Orlistati tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат орлистат, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества орлистата C29H53NO5.

**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 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: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* В 500 мл воды растворяют 30 г натрия лаурилсульфата и 5,0 г натрия хлорида, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 6,00±0,05. Полученный раствор помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*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 орлистата около 0,065 мг/мл.

*Раствор стандартного образца орлистата.* Около 13 мг (точная навеска) стандартного образца орлистата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 25 мл 2-пропанола, прибавляют 140 мл среды растворения, перемешивают в течение 15 мин при частоте колебаний около 260 об./мин и доводят объём раствора средой растворения до метки.

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; |
|  |  *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 таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) орлистата C29H53NO5 от заявленного количества.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорной кислоты раствор (раздел «Количественное определение»).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,12 г орлистата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила, перемешивают в течение 30 мин при частоте колебаний около 280 об./мин и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца орлистата.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца орлистата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 150 мл смеси 2-пропанол—вода 75:25 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца орлистата пиранового аналога.* Содержимое виалы стандартного образца орлистата пиранового аналога количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл с использованием 40 мл ацетонитрила, и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 5,0 мг стандартного образца орлистата прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца орлистата пиранового аналога и перемешивают до полного растворения.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца орлистата и доводят объём раствора ацетонитрилом 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 октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 20 °С; |
| Скорость потока | 2,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-1 | 30 | 70 |
| 1-9 | 30→22 | 70→78 |
| 9-18 | 22→4 | 78→96 |
| 18-20 | 4 | 96 |
| 20-20,25 | 4→30 | 96→70 |
| 20,25-24  | 30 | 70 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Орлистат – 1 (около 10 мин); эпимер с открытым кольцом – около 0,68; пирановый аналог – около 0,93.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пиранового аналога и орлистата должно быть не менее 1,5.

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 5000 теоретических тарелок.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·25·4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·200·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество орлистата в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание орлистата в стандартном образце орлистата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, 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»).

*Фосфорной кислоты раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,3 мл фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде и доводят объём раствора тем де растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорной кислоты раствор—ацетонитрил 150:850.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг орлистата, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 190 мл 2-пропанола, перемешивают в течение 30 мин при частоте колебаний около 280 об./мин, прибавляют 45 мл воды, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца орлистата.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца орлистата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 150 мл смеси 2-пропанол—вода 75:25 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонкиТемпература образца | 35 °С;20 °С; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,25-кратное от времени удерживания пика орлистата. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца орлистата.

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

– *фактор асимметрии пика (AS)* орлистата должен быть не более 1,5;

– *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 2500 теоретических тарелок.

Хроматографируют раствор стандартного образца орлистата и испытуемый раствор.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·4},$$

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

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