МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Омберацетам, таблетки** |  | **ФС** |
| **Омберацетам, таблетки** |  |  |
| **Omberacetamitabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат омберацетам, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества омберацетама C17H22N2О4.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество омберацетама, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,80±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*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 омберацетама около 11 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца омберацетама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца омберацетама, растворяют в 40 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца омберацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца омберацетама:

*- фактор асимметрии пика (AS)* омберацетама должен быть не более 1,5;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику омберацетама, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Количество омберацетама C17H22N2О4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P·900·1}{S\_{0}∙L·50·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P·0,18}{S\_{0}∙L}, $$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества омберацетама C17H22N2О4.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг омберацетама, прибавляют 15 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца омберацетама.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца омберацетама, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг *N*-фенилацетил-L-пролина (CAS 2752-38-7), растворяют в 8 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и 20 мл раствора А 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 омберацетама и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 18 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Омберацетам – 1 (около 9 мин); *N*-фенилацетил-L-пролин – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками *N*-фенилацетил-L-пролина и омберацетама должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца омберацетама:

*- фактор асимметрии пика (AS)* омберацетама должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику омберацетама, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·25·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25·250}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·250} , $$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

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 ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают одну таблетку, прибавляют 20 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Полученный раствор разводят ПФ до ожидаемой концентрации омберацетама около 0,04 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца омберацетама и испытуемый раствор.

Содержание омберацетама C17H22N2О4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙25∙1}{S\_{0}∙L∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика омберацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика омберацетама на хроматограмме раствора стандартного образца омберацетама; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца омберацетама, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание омберацетама в стандартном образце омберацетама, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество омберацетама 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца омберацетама.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора А (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца омберацетама и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* омберацетама должен быть не более 1,5;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику омберацетама, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание омберацетама C17H22N2О4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25·1·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25·1·25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·2,5} ,$$

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

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».