**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зонисамид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Зонисамид, капсулы** |  |  |
| **Zonisamidi capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества зонисамида C8H8N2O3S.

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

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

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят водой до ожидаемой концентрации зонисамида около 0,028 мг/мл.

*Раствор стандартного образца зонисамида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 14 мг (точная навеска) стандартного образца зонисамида, прибавляют 5 мл метанола, встряхивают до полного растворения, прибавляют 50 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. Вода.

Измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца зонисамида и испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 283 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество зонисамида C8H8N2O3S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества зонисамида C8H8N2O3S.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точнуюнавеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг зонисамида, прибавляют 50 мл растворителя, встряхивают при 400 об/мин в течение 25 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 25 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца зонисамида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца зонисамида, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца зонисамида и 10 мг примеси 3, прибавляют 30 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца зонисамида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 2: (1,3-бензоксазол-2-ил)метансульфонамид, CAS 73101-70-9.

Примесь 3: 1,2-бензоксазол-3-карбоксамид, CAS 52046-80-7.

Примесь 4: *E*-1,2-бис(1,2-бензоксазол-3-ил)этилен.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии; |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 283 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 8 | 85 → 73 | 15 → 27 |
| 8 – 15 | 73 → 35 | 27 → 65 |
| 15 – 21 | 35 | 65 |
| 21 –24 | 35 → 85 | 65 → 15 |
| 24 – 26 | 85 | 15 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Зонисамид – 1 (около 6 мин); примесь 2 – около 0,83; примесь 3 – около 1,17; примесь 4 – около 3,17.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками зонисамида и примеси 3 должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 2 – 1,3; примесь 3 – 0,8; примесь 4 – 0,4.

Содержание любой примеси в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь − не более 0,2 %;

- сумма примесей − не более 0,5 %.

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одной капсулы помещают в мерную колбу, прибавляют растворитель в объеме половины мерной колбы, встряхивают при 400 об/мин в течение 25 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 25 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. Объем мерной колбы выбирают так, чтобы концентрация зонисамида была около 0,5 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца зонисамида и испытуемый раствор.

Содержание зонисамида C8H8N2O3S в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика зонисамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика зонисамида на хроматограмме раствора стандартного образца зонисамида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца зонисамида, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём мерной колбы, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание зонисамида в стандартном образце зонисамида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество зонисамида в одной капсуле, мг. |

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца зонисамида и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* зонисамида должен быть не более 2,0;

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

Содержание зонисамида C8H8N2O3S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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