МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фонтурацетам, таблетки** |  | **ФС** |
| **Фонтурацетам, таблетки** |  |  |
| **Fonturacetami tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фонтурацетам, 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 фонтурацетама C12H14N2O2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фонтурацетама на хроматограмме раствора стандартного образца фонтурацетама (раздел «Родственные примеси»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*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 фонтурацетама около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца* *фонтурацетама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл раствора стандартного образца фонтурацетама (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют раствор стандартного образца фонтурацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца фонтурацетама:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фонтурацетама, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

Количество фонтурацетама C12H14N2O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме раствора стандартного образца фонтурацетама; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца фонтурацетама, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание фонтурацетама в стандартном образце фонтурацетама, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фонтурацетама в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества фонтурацетама C12H14N2O2.

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

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 250 мг фонтурацетама, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 10 мл диметилсульфоксида и 150 мл воды, перемешивают содержимое колбы в течение 20 мин и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца фонтурацетама.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фонтурацетама помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 1 сутки.

*Раствор стандартного образца примеси 1.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 1 ((4*RS*)-4-фенилпирролидин-2-он, CAS 1198-97-6) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 1 сутки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца фонтурацетама и 3 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 1 сутки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фонтурацетама помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 2 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, перемешивают и выдерживают при температуре 80 °С в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь 2: 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)уксусная кислота, CAS 67118-34-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 75 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 2,6 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 90 | 10 |
| 1–8 | 90 → 10 | 10 → 90 |
| 8–11 | 10 | 90 |
| 11–12 | 10 → 90 | 90 → 10 |
| 12–15 | 90 | 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Фонтурацетам – 1 (около 4 мин); примесь 1 – около 1,09; примесь 2 – около 1,12.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*– разрешение (RS)* между пиками фонтурацетама и примеси 1 должно быть не менее 6,0;

*– разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и примеси 2 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика фонтурацетама должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 1 должно быть не более 2,0 % (6 введений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фонтурацетама, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

Содержание примеси 1 в процентах (Х) вычисляют по формуле:

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

Содержание примеси 2 и любой другой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси 2 или любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фонтурацетама, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание фонтурацетама в стандартном образце фонтурацетама, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество фонтурацетама в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь 1 – не более 0,6 %;

– примесь 2 – не более 0,4 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 1,5 %.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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 фонтурацетама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца фонтурацетама:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фонтурацетама, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

Содержание фонтурацетама C12H14N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме раствора стандартного образца фонтурацетама; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца фонтурацетама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фонтурацетама в стандартном образце фонтурацетама, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фонтурацетама в одной таблетке, мг. |

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