**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оланзапин** |  | **ФС.2.1.0539** |
| **Оланзапин** |  |  |
| **Olanzapinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H20N4S | М.м. 312,43 |
| [132539-06-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-10*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % оланзапина C17H20N4Sв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде и хлороформе, мало растворим в метаноле и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца оланзапина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этилацетата, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 188 до 197 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 20 ч.

*Буферный раствор*. Растворяют 17,5 г натрия лаурилсульфата в 1950 мл воды, прибавляют 6,7 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят значение рН раствора, медленно прибавляя натрия гидроксида раствор 40 % до 2,5. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 2000 мл и доводят объём раствора водой до метки. В случае образования осадка, необходимо его растворить перед окончательным доведением рН.

*Раствор натрия эдетата*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 37 мг натрия эдетата, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель*. Ацетонитрил—раствор натрия эдетата 400:600.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 480:520.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Буферный раствор—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 4 мг фармакопейного стандартного образца оланзапина для проверки пригодности системы, содержащего примеси B, C и D, в 10 мл растворителя.

Примечание

Примесь В: 2-метил-5,10-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин-4-он [221176-49-4].

Примесь С: 1-метил-4-(2-метил-10*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин-4-ил)-1-(хлорметил)пиперазин-1-ий хлорид [719300-59-1].

Примесь D: 1-метил-4-(2-метил-10*H*-тиено[2,3-*b*][1,5]бензодиазепин-4-ил)пиперазин 1-оксид [174794-02-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 | 0 |
| 10–20 | 100 **→** 0 | 0 **→** 100 |
| 20–25 | 0 | 100 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Оланзапин – 1 (около 13 мин); примесь B – около 0,3; примесь D – около 0,9; примесь С – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, С и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу оланзапина для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и оланзапина должно быть не менее 1,5.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси B умножают на 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B, C и D не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,25 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**.Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители**. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре от 2 до 8 °С не более 20 ч.

*Буферный раствор*. Растворяют 6,9 г натрия дигидрофосфата моногидрата в 950 мл воды, доводят значение pH фосфорной кислотой концентрированной до 2,5, прибавляют 12 г натрия лаурилсульфата и перемешивают. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 470:530.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца оланзапина (А)*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца оланзапина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца оланзапина (Б)*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца оланзапина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси A (5-метил-2-(2-нитроанилино)тиофен-2-карбонитрил [138564-59-7]), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца оланзапина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл;  |
| Время хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания пика оланзапина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца оланзапина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Оланзапин – 1 (около 7 мин); примесь A – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси A и оланзапина должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) оланзапина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оланзапина должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание оланзапина C17H20N4S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}·a\_{0}·P·25·50·5·100}{S\_{0}·a\_{1}·5·25·50·(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика оланзапина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика оланзапина на хроматограмме раствора стандартного образца оланзапина (Б); |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца оланзапина, мг; |
|  | *P* | – | содержание оланзапина в фармакопейном стандартном образце оланзапина, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.