МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фонтурацетам** |  | **ФС** |
| **Фонтурацетам** |  |  |
| **Fonturacetamum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C12H14N2O2 | М.м. 218,25 |
| [77472-70-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[(4*RS*)-2-Оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % фонтурацетама C12H14N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым или коричневатым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в спирте 96 %, полиэтиленгликоле 400 и хлороформе, мало растворим 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 фонтурацетама.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в смеси спирт 96 %—хлористоводородной кислоты раствор 1 М 9:1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью спирт 96 %—хлористоводородной кислоты раствор 1 М 9:1 до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 380 нм должен иметь максимум при 258 нм, минимум при 240 нм и плечо в интервале от 251 до 257 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 130 до 133 °С (ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном BY6 илиY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 5,5 до 7,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода 1:999.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,2 г субстанции, прибавляют 25 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 3.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца примеси 3, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси 1, 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси 2, растворяют в 20 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 40 мг фармакопейного стандартного образца фонтурацетама, растворяют в 5 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,2 мл стандартного раствора и 0,2 мл раствора стандартного образца примеси 3 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь 1: (4*RS*)-4-фенилпирролидин-2-он [1198-97-6].

Примесь 2: 2-[(4*RS*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]уксусная кислота [67118-34-7].

Примесь 3: (3*RS*)-4-амино-3-фенилбутановая кислота [1078-21-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 95 | 5 |
| 1–7 | 95 → 92 | 5 → 8 |
| 7–20 | 92 → 50 | 8 → 50 |
| 20–23 | 50 → 10 | 50 → 90 |
| 23–26 | 10 | 90 |
| 26–26,1 | 10 → 95 | 90 → 5 |
| 26,1–30 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Фонтурацетам – 1 (около 13 мин); примесь 3 – около 0,5; примесь 2 – около 1,08; примесь 1 – около 1,12.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 3 и фонтурацетама должно быть не менее 10;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 2 и примеси 1 должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* примеси 1, примеси 2 и примеси 3 должен быть не более 1,5 для каждого;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков примеси 1, примеси 2 и примеси 3 должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 1 умножают на 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей 1 и 2 не должна превышать площадь пика фонтурацетама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси 3 не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика фонтурацетама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, регистрируемые на хроматограмме ПФ и пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,025  %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 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 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,0 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**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 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 50 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фонтурацетама.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца фонтурацетама, прибавляют 50 мл воды и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца фонтурацетама и испытуемый раствор.

Содержание фонтурацетама C12H14N2O2 в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фонтурацетама на хроматограмме раствора стандартного образца фонтурацетама; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца фонтурацетама, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание фонтурацетама в фармакопейном стандартном образце фонтурацетама, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.