|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Венлафаксина гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Венлафаксин, таблетки** |  |  |
| **Venlafaxini hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат венлафаксина гидрохлорид, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит венлафаксина гидрохлорид C17H27NO2·HCl в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества венлафаксина C17H27NO2.

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

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика венлафаксина на хроматограмме раствора стандартного образца венлафаксина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

2. *Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца венлафаксина гидрохлорида в области от 200 до 400 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество венлафаксина, 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 мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации венлафаксина около 25 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца венлафаксина гидрохлорида.* Около 28 мг (точная навеска) стандартного образца венлафаксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца венлафаксина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца венлафаксина гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца венлафаксина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество венлафаксина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание венлафаксина гидрохлорида в стандартном образце венлафаксина гидрохлорида, %; |
|  | *277,40* | **–** | молекулярная масса венлафаксина; |
|  | *313,86* | **–** | молекулярная масса венлафаксина гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) венлафаксина C17H27NO2.

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 2 л помещают 17 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 1490 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой до 4,4±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 510:1490.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 37,5 мг венлафаксина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл ПФ, перемешивают в течение 15 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца венлафаксина для пригодности хроматографической системы (содержит примеси D и F) растворяют в 1,0 мл ПФ.

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

Примечание.

Примесь D: 1-[(1*RS*)-2-(метиламино)-1-(4-метоксифенил)этил]циклогексан-1-ол CAS 149289-30-5;

Примесь F: (2*RS*)-*N*,*N*-диметил-2-(4-метоксифенил)-2-(циклогекс-1-ен-1-ил)этан-1-амин,CAS 93413-57-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель эндкепированный октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм с размером пор 10 нм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10-кратное от времени удерживания пика венлафаксина. |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Венлафаксин – 1 (около 9 мин); примесь D – около 0,9; примесь F – около 3,4.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

Содержание каждой из примесей в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание примесей*:

–любая примесь – не более 0,15 %;

–сумма примесей – не более 1,0 %.

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».

**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 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца венлафаксина гидрохлорида.* Около 42 мг (точная навеска) стандартного образца венлафаксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, 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.

Хроматографируют раствор стандартного образца венлафаксина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца венлафаксина гидрохлорида:

–*фактор асимметрии пика* (*As*) венлафаксина должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание венлафаксина C17H27NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика венлафаксина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика венлафаксина на хроматограмме раствора стандартного образца венлафаксина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца венлафаксина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание венлафаксина гидрохлорида в стандартном образце венлафаксина гидрохлорида, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество венлафаксина в одной таблетке, мг; |
|  | *277,40* | **–** | молекулярная масса венлафаксина; |
|  | *313,86* | **–** | молекулярная масса венлафаксина гидрохлорида. |

**Хранение.** При температуре не выше 25 °С.