МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Тамоксифена цитрат, таблетки ФС**

**Тамоксифен, таблетки**

**Tamoxifeni citratis tabulettae Взамен ВФС 42-2422-94**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тамоксифена цитрат, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит тамоксифена цитрата в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тамоксифена C26H29NO.

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

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

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

Растворы готовят в посуде из темного стекла и используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,02 М; |
| Объём среды растворения: | 1 л; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации тамоксифенаоколо 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тамоксифена цитрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15,2 мг (точная навеска) стандартного образцатамоксифена цитрата, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца тамоксифена цитрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество тамоксифена, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца тамоксифена цитрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тамоксифена цитрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тамоксифена цитрата в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тамоксифена цитрата в стандартном образце тамоксифена цитрата, %. |
|  | *371,51* | **–** | молекулярная массатамоксифена; |
|  | *563,6* | **–** | молекулярная масса тамоксифена цитрата. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) тамоксифена C26H29NO.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы готовят в посуде из темного стекла и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 2 л помещают 2,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, 12,5 мл *N, N-*диметилоктиламина, 1,8 г натрия дигидрофосфата безводного и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 40:60.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг тамоксифена помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тамоксифена цитрата (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 37,93 мг (точная навеска) стандартного образцатамоксифена цитрата, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тамоксифена цитрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тамоксифена цитрата (А)*.* и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тамоксифена Е-изомера.*  В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг стандартного образца тамоксифена Е-изомера (примесь А), растворяют в 7 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг стандартного образца тамоксифена цитрата для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А и F), растворяю в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,3 мл раствора стандартного образца тамоксифена цитрата (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А (*E*-Изомер): 2-{4-[(1*E*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин, CAS 13002-65-8;

примесь F : 2-{4-[(1*Z*)-1,2-Дифенилбут-1-ен-1-ил]фенокси}-*N*-метилэтан-1-амин, CAS 31750-48-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца тамоксифена Е-изомера, раствор стандартного образца тамоксифена цитрата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тамоксифен – 1 (около 20 мин), примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена цитрата (Б):

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) тамоксифена должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площади пика тамоксифена должно быть не более 5,0 % (6 определений);

–  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тамоксифена, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена Е-изомера:

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

– относительное стандартное отклонение площади пика Е-изомера должно быть не более 5,0 % (6 определений);

–  *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику Е-изомера, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание примеси А в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена Е-изомера; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тамоксифена Е-изомера, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тамоксифена в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание Е-изомера в стандартном образце тамоксифена Е-изомера, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг. |

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тамоксифена на хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена цитрата (Б); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тамоксифена цитрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тамоксифена в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тамоксифена цитрата в стандартном образце тамоксифена цитрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *371,51* | **–** | молекулярная массатамоксифена; |
|  | *563,6* | **–** | молекулярная масса тамоксифена цитрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 0,3 %;

– любая другая примесь – не более 0,3 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,01 %).

**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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 2,5 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца тамоксифена цитрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца тамоксифена цитрата (А) (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время хроматографирования |  | 40 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тамоксифена цитрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена цитрата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) тамоксифена должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание тамоксифена C26H29NO в одной таблетке в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика тамоксифена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тамоксифена на хроматограмме раствора стандартного образца тамоксифена цитрата ; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тамоксифена цитрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тамоксифена в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тамоксифена цитрата в стандартном образце тамоксифена цитрата, %. |
|  | *371,51* | **–** | молекулярная массатамоксифена; |
|  | *563,6* | **–** | молекулярная масса тамоксифена цитрата. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.