МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Атомоксетина гидрохлорид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Атомоксетин, капсулы** |  |  |
| **Atomoxetini hydrochloridi capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат атомоксетина гидрохлорид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит атомоксетина гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества атомоксетина C17H21NO.

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

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

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 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 капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации атомоксетина около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца атомоксетина гидрохлорид.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 11,5 мг (точная навеска) стандартного образца атомоксетина гидрохлорида, растворяют в 70 мл среды растворения, выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 2 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца атомоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика атомоксетина должно быть не более 1,4 % (6 введений).

Количество атомоксетина C17H21NO, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙1000∙5,0∙255,36}{S\_{0}∙L∙100∙50∙291,82}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙255,36}{S\_{0}∙L∙291,82},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика атомоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика атомоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца атомоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца атомоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание атомоксетина гидрохлорида в стандартном образце атомоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество атомоксетина в одной капсуле, мг; |
|  | *255,36* | **–** | молекулярная масса атомоксетина; |
|  | *291,82* | **–** | молекулярная масса атомоксетина гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества атомоксетина C17H21NO.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 4,9 г натрия декансульфоната и 6,9 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой до 3,10±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 410:590.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую 50 мг атомоксетина, прибавляют 25 мл ПФ, интенсивно встряхивают, настаивают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг стандартного образца атомоксетина гидрохлорида и 20 мг мочевины, растворяют в 2 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 3 мин, выдерживают в термостате при 85 °C в течение 40 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор содержит атомоксетина *N*-амид ((*R*)-1-метил-1-[3-фенил-3-(*o*-толилокси)пропил]мочевина).

*Раствор для проверки пригодности 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 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: *N*-метил-3-фенокси-3-фенилпропан-1-амин, CAS 56161-70-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| Время хроматографирования | 2,3-кратное от времени удерживания пика атомоксетина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Атомоксетин – 1; примесь A – около 0,76; атомоксетина *N*-амид – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- отношение сигнал/шум (S/N)* для пика атомоксетина должно быть не менее 10;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика атомоксетина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками атомоксетина и атомоксетина *N*-амида должно быть не менее 2,6.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь A – не более 0,3 %;

- атомоксетина *N*-амид – не более 0,2 %;

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

- сумма примесей – не более 1,5 %.

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 5,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 3,0 мл триэтиламина и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 2,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 380:620.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 10 мг атомоксетина, прибавляют 60 мл ПФ, настаивают в течение 10 мин, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца атомоксетина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 11,5 мг (точная навеска) стандартного образца атомоксетина гидрохлорида, растворяют в ПФ, выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг *о*-крезола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца атомоксетина гидрохлорида до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 75 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,7-кратное от времени удерживания пика атомоксетина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца атомоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками атомоксетина и *о*-крезола должно быть не менее 3,5.

*- фактор асимметрии пика (AS)* атомоксетина должен быть не более 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца атомоксетина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика атомоксетина должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание атомоксетина C17H21NO в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100·255,36}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100·291,82}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙255,36}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙291,82},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика атомоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика атомоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца атомоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца атомоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание атомоксетина гидрохлорида в стандартном образце атомоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество атомоксетина в одной капсуле, мг; |
|  | *255,36* | **–** | молекулярная масса атомоксетина; |
|  | *291,82* | **–** | молекулярная масса атомоксетина гидрохлорида. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».