МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дутастерид+Тамсулозина гидрохлорид, капсулы с модифицированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Дутастерид+Тамсулозин, капсулы с модифицированным высвобождением** |  |  |
| **Dutasteridum+Tamsulosini hydrochloridum, capsulae cum liberatione modificata** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дутастерид+тамсулозина гидрохлорид, капсулы с модифицированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит от заявленного количества:

- дутастерид C27H30F6N2O2 – не менее 95,0 % и не более 105,0 %;

- тамсулозина гидрохлорид C20H28N2O5S·HCl – не менее 95,0 % и не более 105,0 %.

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

**Подлинность**

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

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тамсулозина на хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (А) (раздел «Количественное определение. 2. Тамсулозина гидрохлорид»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество дутастерида и тамсулозина гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

***1. Дутастерид***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10 г цетилтриметиламмония бромида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации дутастерида около 0,5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца дутастерида.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дутастерида, прибавляют 10 мл метанола, растворяют, выдерживая на ультразвуковой бане, прибавляют 200 мл среды растворения, перемешивают при слабом встряхивании и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка  | 12,5 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка  | 50 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 3,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 90 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3,50 | 45 | 55 |
| 3,50–3,51 | 45 → 5 | 55 → 95 |
| 3,51–5,00 | 5 | 95 |
| 5,00–5,01  | 5 → 45 | 95 → 55 |
| 5,01–6,00 | 45 | 55 |

Хроматографируют раствор стандартного образца дутастерида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Дутастерид – около 2,8 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида *относительное стандартное отклонение* площади пика дутастерида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Количество дутастерида C27H30F6N2O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙5}{S\_{0}∙L∙500∙200}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,045}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика дутастерида на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика дутастерида на хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дутастерида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание дутастерида в стандартном образце дутастерида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество дутастерида в одной капсуле, мг. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества дутастерида C27H30F6N2O2.

***2. Тамсулозина гидрохлорид***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Растворяют 6,90 г натрия дигидрофосфата моногидрата в воде и доводят объём раствора водой до 1000,0 мл. Доводят рН полученного раствора до 6,00±0,05 натрия гидроксида раствором 1 М.

*Раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, прибавляют 200 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка  | 10 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Колонка  | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 90 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4,50 | 80 | 20 |
| 4,50–4,51 | 80 → 10 | 20 → 90 |
| 4,51–5,50 | 10 | 90 |
| 5,50–5,51 | 10 → 80 | 90 → 20 |
| 5,51–9,00 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Тамсулозин – около 4,2 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тамсулозина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тамсулозина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

***Кислотная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 750 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 2 ч. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 2 ч отбирают 1,5 мл раствора и фильтруют через полиэтиленовый фильтр.

Количество тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙750∙1}{S\_{0}∙L∙250∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,03}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание тамсулозина гидрохлорида в стандартном образце тамсулозина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество тамсулозина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

Через 2 ч в раствор должно перейти не более 10 % от заявленного количества тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl.

***Буферная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М—натрия фосфата раствор 0,2 М 750:250. Значение рН должно быть 6,80±0,05; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 3 и 7 ч. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с испытуемым раствором, полученным на кислотной стадии, прибавляют по 250 мл предварительно нагретого натрия фосфата раствор 0,2 М. Через 3 и 7 ч отбирают пробы раствора и фильтруют через полиэтиленовый фильтр. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации тамсулозина гидрохлорида около 0,4 мкг/мл.

Количество тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙1000∙1}{S\_{0}∙L∙250∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙L∙25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание тамсулозина гидрохлорида в стандартном образце тамсулозина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество тамсулозина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

Через 3 ч в раствор должно перейти не менее 40 % и не более 68 % от заявленного количества тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl.

Через 7 ч в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl.

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

***1. Примеси дутастерида***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил—40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 2,5 мг дутастерида, доводят объём раствора растворителем до метки, закрывают колбу и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Колбу выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, встряхивают в течение 10 с, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, встряхивают в течение 10 с и фильтруют.

*Раствор стандартного образца дутастерида (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дутастерида, прибавляют 90 мл растворителя, растворяют, выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор стандартного образца дутастерида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца дутастерида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дутастерида (В).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца дутастерида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дутастерида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 55 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 279 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 15 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 60 → 30 | 40 → 70 |
| 15–15,1 | 30 → 5 | 70 → 95 |
| 15,1–18 | 5 | 95 |
| 18–20 | 5 → 60 | 95 → 40 |
| 20–24 | 60 | 40 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца дутастерида (В) и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Дутастерид – около 9,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида (В):

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·10·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·100·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·400} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дутастерида на хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида (В); |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дутастерида, мг; |
|  | *P* | − | содержание дутастерида в стандартном образце дутастерида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дутастерида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,2 %.

***2. Примеси тамсулозина гидрохлорида***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил 0,25:1000.

*Раствор цетилтриметиламмония бромида.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 20 г цетилтриметиламмония бромида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—раствор цетилтриметиламмония бромида 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 2 мг тамсулозина гидрохлорида, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1,5 ч, охлаждают до комнатной температуры, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 17 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–17 | 95 → 10 | 5 → 90 |
| 17–18 | 10 → 95 | 90 → 5 |
| 18–22 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Тамсулозин – около 5,8 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (Б):

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·250∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание тамсулозина гидрохлорида в стандартном образце тамсулозина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество тамсулозина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,2 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

***1. Дутастерид***

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 450:550.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают содержимое одной капсулы, доводят объём раствора растворителем до метки, выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, встряхивают в течение 10 с, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, встряхивают в течение 10 с и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации дутастерида около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца дутастерида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дутастерида, растворяют в растворителе 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 3,0 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дутастерида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида *относительное стандартное отклонение* площади пика дутастерида должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание дутастерида C27H30F6N2O2 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙50·1}{S\_{0}∙L·100·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P}{S\_{0}∙L·20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика дутастерида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дутастерида на хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дутастерида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание дутастерида в стандартном образце дутастерида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество дутастерида в одной капсуле, мг. |

***2. Тамсулозина гидрохлорид***

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,05 % 200:800.

*Растворитель.* Трифторуксусная кислота—вода—ацетонитрил 0,05:40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают содержимое одной капсулы, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации тамсулозина гидрохлорида около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 5 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика тамсулозина должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙20·5}{S\_{0}∙L·250·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P}{S\_{0}∙L·25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание тамсулозина гидрохлорида в стандартном образце тамсулозина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество тамсулозина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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

**Количественное определение**

***1. Дутастерид.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. 1. Примеси дутастерида» со следующим изменением.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 2,5 мг дутастерида, доводят объём раствора растворителем до метки, закрывают колбу и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Колбу выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, встряхивают в течение 10 с, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, встряхивают в течение 10 с и фильтруют.

Хроматографируют раствор стандартного образца дутастерида (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида (Б):

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика дутастерида должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание дутастерида C27H30F6N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·250·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·4} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дутастерида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дутастерида на хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дутастерида, мг; |
|  | *P* | − | содержание дутастерида в стандартном образце дутастерида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дутастерида в одной капсуле, мг. |

***2. Тамсулозина гидрохлорид.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. 2. Примеси тамсулозина гидрохлорида».

Хроматографируют раствор стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (А):

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика тамсулозина должно быть не более 1,5 % (6 введений).

Содержание тамсулозина гидрохлорида C20H28N2O5S·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·250}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тамсулозина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тамсулозина на хроматограмме раствора стандартного образца тамсулозина гидрохлорида (А); |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тамсулозина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание тамсулозина гидрохлорида в стандартном образце тамсулозина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество тамсулозина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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