**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эсциталопрама оксалат, таблетки, диспергируемые в полости рта**  |  | **ФС** |
| **Эсциталопрам, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Escitaloprami oxalatis tabulettae orodispergibiles**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эсциталопрама оксалат, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит эсциталопрама оксалата в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества эсциталопрама C20H21FN2O.

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

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

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество эсциталопрама, 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 | 900 мл; |
| Скорость вращения | 50 об/мин; |
| Время растворения | 15 мин.  |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации эсциталопрама около 0,0056 мг/мл.

*Раствор стандартного образца эсциталопрама оксалата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца эсциталопрама оксалата, прибавляют 35 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм. |

Хроматографируют раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эсциталопрама, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Количество эсциталопрама C20H21FN2O, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙5∙F∙324,39}{S\_{0}∙L∙50∙200∙414,40}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,45∙F∙324,39}{S\_{0}∙L∙414,40} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика эсциталопрама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика эсциталопрама на хроматограмме раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца эсциталопрама оксалата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание эсциталопрама оксалата в стандартном образце эсциталопрама оксалата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эсциталопрама в одной таблетке, мг; |
|  | *324,39* | **–** | молекулярная масса эсциталопрама; |
|  | *414,40* | **–** | молекулярная масса эсциталопрама оксалата. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества эсциталопрама C20H21FN2O.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г дикалия гидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН фосфорной кислотой концентрированной до 5,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг эсциталопрама, прибавляют 100 мл ПФ, взбалтывают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин. Полученный раствор центрифугируют при 3500 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца эсциталопрама оксалата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 32 мг (точная навеска) стандартного образа эсциталопрама оксалата, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного 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.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (1*RS*)-1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоксамид, CAS 64372-56-1.

Примесь В: 3-гидрокси-1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонитрил, CAS 411221-53-9.

Примесь С: (1*RS*)-1-[3-(диметиламино)пропил]-3-оксо-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонитрил, CAS 372941-54-3.

Примесь E: *N*,*N*-диметил-3-[(1*RS*)-1-(4-фторфенил)-5-хлор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ил]пропан-1-амин, CAS 64169-45-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель цианосилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика эсциталопрама. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца эсциталопрама оксалата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эсциталопрам – 1 (около 16 мин); примесь А – около 0,36; примесь В – около 0,52; примесь С – около 0,79; примесь H – около 1,33.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата:

-*фактор асимметрии* *пика (AS)* эсциталопрама должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эсциталопрама, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь C – 0,48; примесь с относительным временем удерживания около 0,69 – 0,36; примесь с относительным временем удерживания около 0,75 – 1,44; примесь с относительным временем удерживания около 0,85 – 0,69.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙2∙324,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100∙10∙414,40}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙324,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙250∙414,40} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эсциталопрама на хроматограмме раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца эсциталопрама оксалата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эсциталопрама оксалата в стандартном образце эсциталопрама оксалата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эсциталопрама в одной таблетке, мг; |
|  | *324,39* | **–** | молекулярная масса эсциталопрама; |
|  | *414,40* | **–** | молекулярная масса эсциталопрама оксалата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,3 %;

- примесь В – не более 0,5 %;

- примесь С – не более 0,5 %;

- примесь H – не более 0,2 %;

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

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** 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 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 1,5 мл триэтиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной 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 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг эсциталопрама, прибавляют 100 мл ПФ, взбалтывают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин. Полученный раствор центрифугируют при 3500 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца эсциталопрама оксалата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 32 мг (точная навеска) стандартного образа эсциталопрама оксалата, прибавляют 75 мл ПФ, растворяют, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 238 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца эсциталопрама оксалата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* эсциталопрама должен быть не более 3,0;

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

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

Содержание эсциталопрама C20H21FN2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙324,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙414,40}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2∙324,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙414,40} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика эсциталопрама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эсциталопрама на хроматограмме раствора стандартного образца эсциталопрама оксалата; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца эсциталопрама оксалата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эсциталопрама оксалата в стандартном образце эсциталопрама оксалата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эсциталопрама в одной таблетке, мг; |
|  | *324,39* | **–** | молекулярная масса эсциталопрама; |
|  | *414,40* | **–** | молекулярная масса эсциталопрама оксалата. |

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

\* Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.