МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дулоксетина гидрохлорид, капсулы кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Дулоксетин, капсулы кишечнорастворимые** |  |  |
| **Duloxetini hydrochloridi capsulae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дулоксетина гидрохлорид, капсулы кишечнорастворимые. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям. Капсулы содержат кишечнорастворимые пеллеты.

Содержит дулоксетина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дулоксетина C18H19NOS.

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

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

**Растворение.** В соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор А.* Растворяют 3,4 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, прибавляют 15,0 мл триэтиламина, доводят значение рН до 5,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,216 г аммония дигидрофосфата и 4,5 г калия гидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки; pH полученного раствора должно быть 8,0±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 323 мл метанола и 587 мл буферного раствора А, перемешивают, дегазируют, и доводят объем раствора тетрагидрофураном до метки.

*Растворитель.* Метанол—буферный раствор Б 500:500.

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,18 г дулоксетина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл растворителя, встряхивают в течение 45 мин, не допуская прилипания пеллет к стенкам мерной колбы, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и оставляют на 10 мин для осаждения вспомогательных веществ. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дулоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца дулоксетина для проверки пригодности системы (содержит примесь F), растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. Полученный раствор нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч (содержит примеси С, D и F).

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,3 мл раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида 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.

Примечание

Примесь C: 4-[(1*RS*)-3-(метиламино)-1-(тиофен-2-ил)пропил]нафталин-1-ол, CAS 949095-98-1.

Примесь D: нафталин-1-ол, CAS 90-15-3.

Примесь F: (3*S*)-*N*-метил-3-(нафталин-1-илокси)-3-(тиофен-3-ил)пропан-1-амин, CAS 959392-22-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4,6 × 12,5 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка | 75 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 45-50 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дулоксетин – 1 (около 3 мин); примесь C – около 0,5; примесь F – около 1,1; примесь D – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками дулоксетина и примеси F должно быть не менее 1,6.

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

*Допустимое содержание примесей.* Примесь F является технологической примесью фармацевтической субстанции дулоксетина гидрохлорида и к продуктам его деструкции не относятся. Она приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

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

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одной капсулы помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл растворителя, встряхивают в течение 45 мин, не допуская прилипания пеллет к стенкам мерной колбы, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и оставляют на 10 мин для осаждения вспомогательных веществ. Полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации дулоксетина около 0,09 мг/мл и фильтруют.

Хроматографируют раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание дулоксетина C18H19NOS в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙F∙297,41}{S\_{0}∙L∙100∙333,88}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙2∙297,41}{S\_{0}∙L∙333,88},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дулоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание дулоксетина гидрохлорида в стандартном образце дулоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дулоксетина в одной капсуле, мг; |
|  | *297,41* | **–** | молекулярная масса дулоксетина; |
|  | *333,88* | **–** | молекулярная масса дулоксетина гидрохлорида. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 7 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

Содержание дулоксетина C18H19NOS в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙10∙297,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙100∙333,88}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20∙297,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙333,88},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дулоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дулоксетина гидрохлорида в стандартном образце дулоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дулоксетина в одной капсуле, мг; |
|  | *297,41* | **–** | молекулярная масса дулоксетина; |
|  | *333,88* | **–** | молекулярная масса дулоксетина гидрохлорида. |

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