МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Пароксетина гидрохлорид, таблетки ФС**

**Пароксетин, таблетки**

**Paroxetini hydrochloridum hemihydricum**

**tabulettae Вводится впервые**

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

Cодержит пароксетина гидрохлорида гемигидрат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пароксетина C19H20FNO3.

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

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

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации пароксетина около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата*. Около 31 мг (точная навеска) стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют при обработке ультразвуком в течение 20 мин в 80 мл среды растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 292 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание пароксетина гидрохлорида гемигидрата в стандартном образце пароксетина гидрохлорида гемигидрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание пароксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | 329,37 | – | молекулярная масса пароксетина; |
|  | 374,83 | – | молекулярная масса пароксетина гидрохлорида гемигидрата. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) пароксетина C19H20FNO3.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—тетрагидрофуран—вода 5:100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—тетрагидрофуран—ацетонитрил 5:100:900.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—вода 1:9.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 75 мг пароксетина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата.* В мернуюколбу вместимостью 100 мл помещают около 8,5 мг (точная навеска) стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пароксетина примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7,5 мг стандартного образца пароксетина примеси А, растворяют в 50 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 17 мг стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, прибавляют 8 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца пароксетина примеси А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидраата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (3*S*,4*R*)-3-[(2*H*-1,3-Бензодиоксол-5-илокси)метил]-4-фенилпиперидин, CAS 324024-00-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 80 | 20 |
| 30–50 | 80→20 | 20→80 |
| 50–60 | 20 | 80 |
| 60–65 | 20→80 | 80→20 |
| 65–75 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы,раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Пароксетин – 1 (около 31 мин); примесь А – около 0,77.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пароксетина и примеси А должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата:

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

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

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

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

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) от заявленного количества пароксетина вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пароксетина на хроматограмме раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пароксетина гидрохлорида гемигидрата в стандартном образце пароксетина гидрохлорида гемигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пароксетина в одной таблетке, мг; |
|  |  | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | 329,37 | **–** | молекулярная масса пароксетина; |
|  | 374,83 | **–** | молекулярная масса пароксетина гидрохлорида гемигидрата. |

*Допустимое содержание примесей.*

– примесь А – не более 0,5 %;

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

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (не более 0,05 %).

**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»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 3,85 г аммония ацетата в 600 мл воды, прибавляют 400 мл ацетонитрила, медленно и при перемешивании прибавляют 10 мл триэтиламина и доводят значение рН уксусной кислотой ледяной до 5,50±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламмин—ацетонитрил—буферный раствор 10:400:600.

 *Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг пароксетина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, растворяют при обработке ультразвуком в 10 мл метанола, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата и испытуемый раствор.

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

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

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

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

Содержание пароксетина C19H20FNO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

 

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика пароксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пароксетина на хроматограмме раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пароксетина гидрохлорида гемигидрата в стандартном образце пароксетина гидрохлорида гемигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пароксетина в одной таблетке, мг; |
|  |  | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | 329,37 | **–** | молекулярная масса пароксетина; |
|  | 374,83 | **–** | молекулярная масса пароксетина гидрохлорида гемигидрата. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.