|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Циталопрама гидробромид** |  | **ФС** |
| **Циталопрам** |  |  |
| **Citaloprami hydrobromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (1*RS*)-1-[3-(Диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбонитрила гидробромид | |
|  | |
| C20H21FN2O·HBr | М.м. 405,3 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,5 % циталопрама гидробромида C20H21FN2O·HBr в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде и этаноле.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца циталопрама гидробромида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Угол вращения.** От − 0,10° до + 0,10° (5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,58 г аммония формиата в 500 мл смеси ацетонитрил—метанол—вода 4:32:64.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 1,58 г аммония формиата в 500 мл смеси вода—ацетонитрил 32:68.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора А и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое упаковки стандартного образца циталопрама для проверки пригодности системы, содержащего примеси B, D и G, растворяют в 1,0 мл раствора А.

Примечание.

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

Примесь D: (1*RS*)-1-[3-(метиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензо­фуран-5-карбонитрил, CAS 62498-67-3.

Примесь G: 4-(диметиамино)-1-[(1*RS*)-1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-фторфенил)-1,3-дигидро-2-бензо­фуран-5-ил]бутан-1-он, CAS 1329745-98-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм и для примеси G 254 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 100 | 0 |
| 2–25 | 100→40 | 0→60 |
| 25–30 | 40 | 60 |
| 30–35 | 40→100 | 60→0 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей B, D и G используют хроматограммы, прилагаемые к стандартному образцу циталопрама для проверки пригодности системы, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Циталопрам – 1 (около 19 мин); примесь G – около 0,5; примесь B – около 0,7; примесь D – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси D и циталопрама должно быть не менее 1,5 (при 230 нм).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножают на поправочный коэффициент 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси G не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (при 254 нм) (не более 0,15 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси G) не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,53 мг циталопрама гидробромида C20H21FN2O·HBr.

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