**Сертралина гидрохлорид ФС**

**Сертралин**

**Sertralini hydrochloridum Вводится впервые**

(1*S*,4*S*)-4-(3,4-Дихлорфенил)*-N*-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амина гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C17H17Cl2N·HCl | М. м. 342,69 |

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % сертралина гидрохлорида C17H17Cl2N·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\* Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Мало растворим в воде, 2-пропаноле, ацетоне, диметилформамиде.

**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 сертралина гидрохлорида.

Для определения навеску 50 мг стандартного образца сертралина гидрохлорида растворяют в 5 мл дихлорметана.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 10 мг субстанции в 5 мл этанола, к полученному раствору прибавляют 5 мл воды. Полученный раствор должен давать реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +38,8 до +43,0 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле ОФС «Поляриметрия»).

Энантриомерная чистота. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* Диэтиламин—гексан—2-пропанол 1:40:60.

*Раствор А.* Диэтиламин—2-пропанол—гексан 1:25:975.

*Подвижная фаза.* Гексан—РастворА 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца сертралина для оценки для пригодности хроматографической системы, содержащего примесь G, растворяют в 1 мл растворителя.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель, модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил) амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Последовательно хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствора сравнения.

*Порядок выхода пиков:* Сертралин, примесь G

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

–  *разрешение* (*R*) между пиками примеси G ((1R,4R)-4-(3,4-Дихлорфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин, CAS 79617-98-4) и сертралином должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика сертралина должно быть не менее10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси G не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

**Родственные примеси.**

***Примесь Е.***Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В конической колбу помещают 1,0 г натрия лаурилсульфата и 800 мл воды, добавляют 200 мл ацетонитрила, 1,0 мл фосфорной кислоты.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В конической колбу помещают 1,0 г натрия лаурилсульфата и 100 мл воды, добавляют 900 мл ацетонитрила, 1,0 мл фосфорной кислоты.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мг ( точная навеска) стандартного образца сертралина примеси Е ((*R*)-Гидрокси(фенил)уксусная кислота, CAS 611-71-2), разбавляют растворителем и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг (точная навеска) бензойной кислоты и 20,0 мг (точная навеска) миндальной кислоты (примеси Е), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 60 | 40 |
| 8–9 | 60→10 | 40→90 |
| 9–16 | 10 | 90 |

Последовательно хроматографируют раствордля проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствора стандартного образца примеси Е.

*Относительные времена удерживания соединений.* Сертралин – 1 (около 14 мин); примесь Е – около 0,2; бензойная кислота – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примеси Е и бензойной кислоты должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примеси.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси Е:

– площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (не более 0,2 %).

*Другие примеси.* Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* В центрифужную пробирку вместимостью 15 мл помещают 250 мг (точная навеска) субстанции, добавляют 2 мл метанола, 0,2 мл калия карбоната раствора 25 %. Центрифугируют в течение 30 секунд. В полученный раствор добавляют 8 мл метиленхлорида, центрифугируют в течение 60 секунд. В полученный раствор добавляют 1,0 г натрия сульфата безводного, центрифугируют в течение 5 минут. Для исследования используют надосадочную жидкость.

*Раствор для разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона сертралина для идентификации пиков (содержащего примеси А, В, С и F) растворяют в 0,2 мл метиленхлорида.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

Примечание.

Примесь A: *rac*-(1*R*,4*S*)-4-(3,4-Дихлорфенил)*-N*-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин, CAS 140631-53-4.

Примесь В *rac*-(1*R*,4*R*)*-N*-Метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин, CAS 52758-03-9 ;

Примесь C: *rac*-(1*R*,4*R*)*-N*-Метил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ами, CAS 107538-91-0;

Примесь D: *rac*-(1*R*,4*R*)*-N*-Метил-4-(3-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин, CAS 871838-58-3;

Примесь F: (4*R*)*-*4-(3,4-Дихлорфенил)-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-он, CAS 155748-61-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | пленочное покрытие 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем полиметилфенилсилоксана, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:10; |
| Скорость потока | 2 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Температура | колонка | 0-1 мин | 200°С |
|  |  | 1-31 мин | 200→260 °С |
|  |  | 31-39 мин | 260°С |
|  | инжектор | 250 °С; |
|  | детектор | 280°С; |

 |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор для разделительной способности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Сертралин – 1 (около 33,8 мин); примесь В – около 0,55; примесь С– около 0,77, D – около 0,79, примесь А – 1,02. примесь F – около 1,12.

*Идентификация пиков*. Для идентификации пика используется хроматограмма раствора для разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси А сертралином должно быть не менее 15.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примесей А, B, F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков примесей С и D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Метод 2). Растворяют 1,0 г субстанции в 20 мл этанола 96 %.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 28,6 мл уксусной кислоты ледяной и медленно добавляют 34,8 мл триэтиламина при помешивании, охлаждают. Доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор—ацетонитрил 15:40:45.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 55,0 мг субстанции и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца сертралина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 55,0 мг стандартного образца сертралина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 0,15 м × 3,9 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 4 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика сертралина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца сертралина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

*– относительное стандартное отклонение* площади пика сертралина должно быть не более 2,0 % (5 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику сертралина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание сертралина гидрохлорида C17H17Cl2N·HCl в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙100∙5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙50∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сертралина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика сертралина на хроматограмме раствора стандартного образца сертралина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца сертралина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание сертралина гидрохлорида в стандартном образце сертралина гидрохлорида, %. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\* Приводится для информации.