МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флупентиксола дигидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Флупентиксол, таблетки** |  |  |
| **Flupentixoli dihydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флупентиксола дигидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит флупентиксола дигидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества флупентиксола C23H25F3N2OS.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика флупентиксола на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—ацетон—гептан 5:40:60.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 5 мг флупентиксола, взбалтывают с 5 мл метанола и центрифугируют. Для нанесения на пластинку используют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.* В 10 мл метанола растворяют 12 мг стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.

*Раствор для детектирования.* В 100 мл серной кислоты концентрированной растворяют 1 г натрия молибдата.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80-90 % от линии старта пластинки, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителейи опрыскивают раствором для детектирования. Пластинку нагревают в течение 20 мин и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы, содержащие флупентиксола дигидрохлорида, защищают от действия света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 6,3 г аммония формиата, растворяют в 900 мл воды и доводят рН раствора аммиака раствором концентрированным 25 % до 8,2±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 58:420:522.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка пяти растёртых таблеток помещают в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией флупентиксола около 0,1 мг/мл, встряхивают с ПФА, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца флупентиксола для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, С, Н и I) растворяют в 1,0 мл ПФА.

Примечание

Примесь А: 9-[3-(диметиламино)пропил]-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ол, CAS 2340-57-0.

Примесь С: 1-{3-[(*EZ*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин.

Примесь Н: 2-{4-[(*E*)-3-[(9*RS*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ил]проп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ил}этанол или 2-{4-[(*Z*)-3-[(9*RS*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ил]проп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-20 | 90→85 | 10→15 |
| 20-50 | 85→5 | 15→95 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков (*Z*) -изомера, (*E*)-изомера, примесей А, С + I и Н используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу флупентиксола для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* (*Z*)-Изомер – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,59; примесь Н – около 0,78; примесь С и I – около 0,94; (*E*)-изомер – около 1,06.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси А и Н должно быть не менее 2,5;

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С + I и (*Z*)-изомера должно быть не менее 10,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси С и I – 2; примесь Н – 2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 суммарной площади пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ ОФС (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы, содержащие флупентиксола дигидрохлорида, защищают от действия света. Срок годности растворов не более 10 ч при температуре 5 °C.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и 230 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 0,2 М до 8,0±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В химическом стакане вместимостью 1 л смешивают 200 мл полученного раствора и 800 мл метанола. Доводят значение рН полученного раствора триэтиламином до 7,3±0,1.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией флупентиксола около 0,01 мг/мл, прибавляют буферный раствор в объёме соответствующем 15 % от объёма мерной колбы, встряхивают до распада таблетки, прибавляют метанол в объёме соответствующем 30 % от объёма мерной колбы, выдерживают на ультразвуковой бане при температуре 70 °С в течение 60 мин, перемешивая каждые 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин или фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 120 мл метанола и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 5–10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* флупентиксола должен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика флупентиксола должно быть не более 2,0 %;

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

Содержание флупентиксола C23H25F3N2OS в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙5∙P∙434,5}{S\_{0}∙200∙20∙L∙507,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P∙434,5}{S\_{0}∙800∙L∙507,4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика флупентиксола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика флупентиксола на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида; |
|  | *V*1 | **–** | объём мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание флупентиксола дигидрохлорида в стандартном образце флупентиксола дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество флупентиксола в одной таблетке, мг; |
|  | *434,5* | **–** | молекулярная масса флупентиксола; |
|  | *507,4* | **–** | молекулярная масса флупентиксола дигидрохлорида. |

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

**Количественное определение.** За результат количественного определения принимают среднее значение, полученное в испытании «Однородность дозирования».

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