**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флувоксамина малеат** |  | **ФС** |
| **Флувоксамин** |  |  |
| **Fluvoxamini maleas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 2-[(1*E*)-{5-Метокси-1-[4-трифторметил)фенил]пентилиден}амино]оксиэтанамин (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1) | |
|  | |
| C15H21F3N2O2∙C4H4O4 | М.м. 434,4 |
|  |  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % флувоксамина малеата C15H21F3N2O2∙C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим с спирте 96 % и метаноле, умеренно растворим в воде.

**Подлинность.** *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 флувоксамина малеата.

**Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 100 мл воды, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,1 г калия дигидрофосфата и 1,9 г натрия пентансульфоната в 900 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 370:630.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мг стандартного образца примеси D растворяют в 5,0 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси A, B, C и F) в 1,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь А: 2-{([(1E)1-[4-(трифторометил)фенил]пентилиден]амино)окси}этанамин, CAS 1217216-82-4.

Примесь B: 2-{([(1*Z*)5-метокси1-[4-(трифторометил)фенил]пентилиден]амино)окси}этанамин, CAS 89035-92-7

Примесь C: (2*RS*)-2-[{2-[{[(1*E*)-5-метокси-1-[4-(трифторометил)-фенил]пентилиден]амино}окси]этил}амино]бутандиовая кислота, CAS 259526-43-7.

Примесь D: 5-метокси-1-[4-(трифторометил)фенил]пентан-1-он, CAS 61718-80-7.

Примесь F: N-[2-[{[(1*E*)-5-метокси-1-[4-(трифторометил)фенил]-пентилиден]амино}окси]этан]-1,2-диамин, CAS 1217262-11-7.

Примесь G: (5*E*)-5-[(2-аминоэтокси)имино]-5-[4-(трифторометил)-фенил]пентан-1-ол, CAS 192876-02-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 234 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика флувоксамина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы,раствор стандартного образца примеси D, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора стандартного образца примеси D используется для идентификации пика примеси D. Хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используются для идентификации пиков примеси A, B, C и F;

*Относительное время удерживания соединений.* Флувоксамин – 1 (около 15 мин); малеиновая кислота – около 0,15; примесь F и G – около 0,5; примесь C – около 0,6; примесь B – около 0,8; примесь A – около 2,5; примесь D – около 5,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси F и примеси С должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси B не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси C не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

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

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,15 %);

– суммарная площадь пиков примесей F и G не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %) и пик малеиновой кислоты.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции

высушивают 2 ч при температуре 80 °С.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, нагревают до температуры 800 °C, пока остаток в тигле не приобретёт белый или серый цвет. Полученный остаток охлаждают, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают, повторно прокаливают и охлаждают. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Стандартный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор сравнения*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

– стандартный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

– окраска раствора сравнения должна быть не менее интенсивна, чем окраска стандартного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску стандартного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования стандартного раствора.

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

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,44 мг флувоксамина малеата C15H21F3N2O2∙C4H4O4.

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.