**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пароксетина гидрохлорид гемигидрат**  |  | **ФС** |
| **Пароксетин** |  |  |
| **Paroxetini hydrochloridum hemihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (3*S*,4*R*)-3-[(2*H*-1,3-Бензодиоксол-5-илокси)метил]-4-(4-фторфенил)пиперидина гидрохлорид гемигидрат |
|  |
| C19H20FNO3·HCl·0,5H2O | М.м. 374,83 |

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % пароксетина гидрохлорида C19H20FNO3·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белого или почти белого цвета кристаллический порошок.

\*Проявляет псевдополиморфизм.

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

**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 пароксетина гидрохлорида гемигидрата. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах смеси вода—2-пропанол 1:9, нагревая до 70 °C, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пароксетина на хроматограмме раствора стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата (раздел «Родственные примеси. Примесь D»).

*3.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Родственные примеси**

***Примесь G.*** Не более 0,0001 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 30 г натрия перхлората в 900 мл воды, прибавляют 3,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, 2,4 мл триэтиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или триэтиламином до 2,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 20:80.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси G в виде гидрохлорида (1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид, CAS 1012886-75-7), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца примеси G и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь G. 1-метил-4-(4-фторфенил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин, CAS 69675-10-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 242 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 85 | 15 |
| 2–20 | 85 → 80 | 15 → 20 |
| 20–20,1 | 80 → 55 | 20 → 45 |
| 20,1–25 | 55 | 45 |
| 25–26 | 55 → 85 | 45 → 15 |
| 26–35 | 85 | 15 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси G и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Пароксетин – 1; примесь G – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси G *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси G должно быть не более 10,0 % (6 введений).

Содержание примеси G в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙1∙191,25}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙100∙227,71}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙191,25}{S\_{0}∙a\_{1}∙100 000∙227,71},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме раствора стандартного образца примеси G; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси G, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси G в виде гидрохлорида в стандартном образце примеси G в виде гидрохлорида, %: |
|  | *191,25* | – | молекулярная масса примеси G; |
|  | *227,71* | – | молекулярная масса примеси G в виде гидрохлорида. |

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—натрия хлорида раствор 0,1 М 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 20 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси D ((3*R*,4*S*)-3-[(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-илокси)метил]-4-(4-фторфенил)пиперидин, CAS 112058-85-2) и 5 мг стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель, модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика пароксетина. |

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

*Время удерживания соединений.* Пароксетин – около 30 мин.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

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

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

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси A, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца пароксетина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь C) в 1 мл растворителя.

Примечание

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

Примесь C: (3*S*,4*R*)-3-[(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-илокси)метил]-4-(4-этоксифенил)пиперидин, CAS 1395408-54-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| 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 |
| 65–70 | 80 | 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Пароксетин – 1 (около 28 мин); примесь A – около 0,8; примесь C – около 1,2.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси A. Для идентификации пика примеси C используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пароксетина и примеси C должно быть не менее 3,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 3 раза превышать 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 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода.** От 2,2 до 2,7 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 3,85 г аммония ацетата в 600 мл воды, доводят значение рН уксусной кислотой безводной до 5,50±0,05, прибавляют 400 мл ацетонитрила, медленно и при перемешивании добавляют 10 мл триэтиламина и доводят значение рН уксусной кислотой безводной до 5,50±0,05.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца пароксетина гидрохлорида гемигидрата и 5 мг стандартного образца примеси A, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель триметилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 295 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика пароксетина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Пароксетин – 1 (около 8 мин); примесь A – около 0,9.

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

Содержание пароксетина гидрохлорида C19H20FNO3·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

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

\*Приводится для информации.