МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флувоксамина малеат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Флувоксамина, таблетки** |  |  |
| **Fluvoxamini maleatis tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флувоксамина малеат, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества флувоксамина малеата C15H21N2O2∙C4H4O4.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика флувоксамина на хроматограмме раствора стандартного образца флувоксамина (испытание «Количественное определение»).

 2. *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика флувоксамина на хроматограмме раствора стандартного образца флувоксамина малеата (испытание «Количественное определение»).

 **Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество флувоксамина малеата, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 20 мин. |

 *Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 20 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации флувоксамина малеата около 0,012 мг/мл.

 *Раствор стандартного образца флувоксамина малеата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца флувоксамина малеата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

 Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца флувоксамина малеата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 246 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют воду.

 Количество флувоксамина малеата C15H21N2O2∙C4H4O4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца флувоксамина малеата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца флувоксамина малеата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание флувоксамина малеата в стандартном образце флувоксамина малеата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество флувоксамина в одной таблетке, мг. |

 Через 20 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) флувоксамина малеата C15H21N2O2 ∙ C4H4O4.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

 *Подвижная фаза (ПФ)*. Растворяют 5,0 г аммония гидрофосфата и 1,1 г натрия гептансульфоната моногидрата в 385 мл воды. Полученный раствор смешивают с 615 мл метанола и прибавляют 5,0 мл фосфорной кислоты концентрированной.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,25 г флувоксамина малеата, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 125 мл ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки, центрифугируют при 3500 об/мин в течение 5 мин. Для анализа используют надосадочную жидкость.

 Срок годности раствора – 1 сутки.

 *Раствор стандартного образца флувоксамина малеата*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца флувоксамина малеата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* Около 5 мг (точная навеска)стандартного образца примеси D помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Срок годности раствора – 1 сутки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца флувоксамина малеата и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

 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, СAS 259526-43-7.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С; |
| Скорость потока |  | 0,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 5 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания пика флувоксамина. |

 Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D, раствор стандартного образца флувоксамина малеата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флувоксамин – 1 (около 8 мин); примесь C – около 0,65; примесь B – около 0,85; примесь D – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца флувоксамина малеата:

 **–** *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика флувоксамина должно быть не менее 10

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

 **–***относительное стандартное отклонение* площади пика флувоксамина должно быть не более 0,75 % (6 введений);

 **–***эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флувоксамина, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

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

 На хроматограмме раствора стандартного образца примеси D *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси D должно быть не более 5,0 % (6 определений);

Содержание любой примеси (кроме примеси D) в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой другой примеси (кроме примеси D) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора стандартного образца флувоксамина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца флувоксамина малеата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание флувоксамина малеата в стандартном образце флувоксамина малеата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество флувоксамина малеата в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси D, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси D в стандартном образце примеси D, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество флувоксамина малеата в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

 **–** примесь B – не более 1,0 %;

 **–** примесь С – не более 1,5 %;

 **–** примесь D – не более 0,8 %;

 **–**любая другая примесь – не более 0,2 %;

 **–**сумма примесей – не более 4,0 %.

 Не учитывают пики примесей менее 0,1 %.

 **Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси**»**.

Хроматографируют раствор стандартного образца флувоксамина малеата и испытуемый раствор.

Содержание флувоксамина малеата C15H21N2O2∙C4H4O4в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250}{S\_{0}∙a\_{1}∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика флувоксамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора стандартного образца флувоксамина малеата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца флувоксамина малеата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание флувоксамина малеата в стандартном образце флувоксамина малеата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

 **Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.