**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H21F3N2O2∙C4H4O4 | М.м. 434,41 |
| [61718-82-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[(1*E*)-{5-Метокси-1-[4-трифторметил)фенил]пентилиден}амино]оксиэтанамин (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1).

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

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца флувоксамина малеата.

ИСПЫТАНИЯ

\***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. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 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 фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в 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 фармакопейного стандартного образца флувоксамина для проверки пригодности системы, содержащего примеси A, B, C и F, в 1,0 мл ПФ.

Примечание

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

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

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

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

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

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

*Относительное время удерживания соединений.* Флувоксамин – 1 (около 15 мин); малеиновая кислота – около 0,15; примеси 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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу флувоксамина для проверки пригодности системы, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*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 более чем в 5 раз превышать площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси C не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси A не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков примесей F и G не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика флувоксамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 80 °С в течение 2 ч.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции 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

Не требует особых условий.

\*Если при используемом способе производства возможно образование азиридина, должно быть дополнительно предусмотрено определение этой примеси.