**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флуоксетина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Флуоксетин** |  |  |
| **Fluoxetini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H18F3NO·HCl | М.м. 345,79 |
| [56296-78-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*RS*)-*N*-Метил-3-[4-(трифторметил)фенокси]-3-фенилпропан-1-амина гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % флуоксетина гидрохлорида C17H18F3NO·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в воде и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. 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 флуоксетина гидрохлорида.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,05 ° до +0,05 ° (2 % раствор субстанции в смеси вода—метанол 15:85, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,0 г субстанции в 100 мл смеси вода—метанол 15:85 должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,5 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* К 12,5 мл триэтиламина прибавляют 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 6,00, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Метанол—буферный раствор 400:600.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

Примечание

Примесь А: (1*RS*)-3-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол, [42142-52-9].

Примесь B: *N*-метил-3-фенилпропан-1-амин [23580-89-4].

Примесь C: (3*RS*)-*N*-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]-3-фенилпропан-1-амин [56161-72-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 75 | 25 |
| 2–2,1 | 75 → 56 | 25 → 44 |
| 2,1–20 | 56 | 44 |
| 20–25 | 56 → 75 | 44 → 25 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флуоксетин – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,1; примесь B – около 0,2; примесь C – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С и флуоксетина должно быть не менее 10,0.

Содержание примеси А и примеси В в субстанции в процентах ($X)$ вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А или В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А или В на хроматограмме стандартного раствора соответственно; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси А или В соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А или В в фармакопейном стандартном образце примеси А или В соответственно, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах ($X)$ вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙25∙1∙1∙100}{S\_{0}∙25∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика флуоксетина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,15 %;

- примесь В – не более 0,10 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флуоксетина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца флуоксетина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца флуоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание флуоксетина гидрохлорида C17H18F3NO·HCl в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика флуоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца флуоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца флуоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *а*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание флуоксетина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце флуоксетина гидрохлорида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.