**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дапоксетина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Дапоксетин** |  |  |
| **Dapoxetini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| (1*S*)-*N*,*N*-Диметил-3-(нафталин-1-илокси)-1-фенилпропанамина гидрохлорид |
|  |
| C21H23NO⋅HCl | М.м. 341,87 |

 Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дапоксетина гидрохлорида C21H23NO⋅HClв пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или белый с коричневатым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, растворим в воде, растворим или умерено растворим в ацетонитриле.

**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 дапоксетина.

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

**Удельное вращение.** От +120 до +140 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в воде, прибавляют 1 мл триэтиламина, перемешивают, доводят значение рН до 4,00±0,05 фосфорной кислотой, переносятв мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 1:1.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А).* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дапоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А) 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 1 мг примеси 1, примеси 2 и примеси 3, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,5 мл полученного раствора, 10 мг стандартного образца дапоксетина гидрохлорида, прибавляют 5 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: нафталин-1-ол, CAS 90-15-3.

Примесь 2: 1-фенил-3-хлорпропан-1-он, CAS 936-59-4.

Примесь 3: 3-(нафталин-1-илокси)-1-фенилпропан-1-ол, CAS 908291-72-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3 | 70 | 30 |
| 3 – 35 | 70 → 20 | 30 → 80 |
| 35 – 40 | 20 → 70 | 80 → 30 |
| 40 – 45 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Дапоксетин – 1 (около 13 мин); примесь 1 – около 1,3; примесь 2 – около 1,5; примесь 3 – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками дапоксетина и примеси 1 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б):

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) дапоксетина должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика дапоксетина не должно превышать 5,0 % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,41; примесь 2 – 2,36.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дапоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца дапоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание дапоксетина гидрохлорида в стандартном образце дапоксетина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

− каждая из примесей 1, 2 и 3 - не более 0,15 %;

− любая другая примесь - не более 0,1 %;

− сумма примесей - не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—диэтиламин—2-пропанол—гексан 1:1:200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, прибавляют 5 мл этанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 1 мг стандартного образца дапоксетина гидрохлорида и 1 мг примеси 4 гидрохлорида (CAS 156453-51-9) в 1 мл этанола.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора этанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

Примечание

Примесь 4: (1*R*)-*N*,*N*-диметил-3-(нафталин-1-илокси)-1-фенилпропанамин, CAS 119357-36-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 294 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дапоксетин – 1 (около 18 мин); примесь 4 – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками дапоксетина и примеси 4 должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дапоксетина должно быть не менее 10.

Содержание примеси 4 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}}{(S\_{1}+S\_{0})}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси 4 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дапоксетина на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примеси:*

– примесь 4 - не более 0,5 %.

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, 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.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворитель.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А), полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида :

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) дапоксетина должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика дапоксетина не должно превышать 2,0 % (6 определений).

Содержание дапоксетина гидрохлорида C21H23NO⋅HClв субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество(*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙20∙1∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙10∙20∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дапоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дапоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида ; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца дапоксетина гидрохлорида , мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание дапоксетина гидрохлорида в стандартном образце дапоксетина гидрохлорида , %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.