МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дулоксетина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Дулоксетин** |  |  |
| **Duloxetini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| (3*S*)-*N*-Метил-3-(нафталин-1-илокси)-3-(тиофен-2-ил)пропан-1-амина гидрохлорид |
|  |
| C18H19NOS∙HCl | М.м. 333,88 |

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % дулоксетина гидрохлорида C18H19NOS∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в гексане.

 **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 дулоксетина гидрохлорида.

 *2. Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в 5 мл метанола; полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

 **Удельное вращение.** От +119 до +127 в пересчете на сухое вещество (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. Раствор используют в течение не более 30 мин после приготовления.

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

Все растворы защищают от света и используют сразу после приготовления.

*Раствор фосфорной кислоты.*Смешивают2,9 г фосфорной кислоты концентрированной с 900 мл воды, доводят значение рН до 2,5±0,1 натрия гидроксида раствором 2 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

 *Раствор натрия гексансульфоната.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10,3 г натрия гексансульфоната моногидрата для ион-парной хроматографии, растворяют в растворе фосфорной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—пропанол—раствор натрия гексансульфоната 130:170:700.

 *Растворитель.* Ацетонитрил—вода 25:75.

 *Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца дулоксетина для проверки пригодности системы (содержит примесь F), растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. Полученный раствор нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч (содержит примеси С, D и F).

 Примечание

 Примесь C: 4-[(1*RS*)-3-(метиламино)-1-(тиофен-2-ил)пропил]нафталин-1-ол, CAS 949095-98-1.

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

 Примесь F: (3*S*)-*N*-метил-3-(нафталин-1-илокси)-3-(тиофен-3-ил)пропан-1-амин, CAS 959392-22-4.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика дулоксетина. |

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

 *Идентификация примесей.* Хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу дулоксетина для проверки пригодности системы и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используют для идентификации пиков примеси C, D и F.

 *Относительное время удерживания соединений.* Дулоксетин – 1 (около 16 мин); примесь C – около 0,4; примесь D – около 0,5; примесь F – около 1,1.

 *Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы

 – *разрешение (RS)* между пиками примеси С и примеси D должно быть не менее 1,5;

 – *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками дулоксетина и примеси F должно быть не менее 4,0.

 *Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

 – площадь пика примеси F не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 % );

 – площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

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

 Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5-кратной площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин—2-пропанол—гексан 2:170:830.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 А и 5 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

 Примесь А: (3*R*)-*N*-метил-3-(нафталин-1-илокси)-3-(тиофен-2-ил)пропан-1-амин; CAS 910138-96-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Дулоксетин – 1 (около 7 мин); примесь А – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дулоксетина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (испытание «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

 *Раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дулоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание дулоксетина гидрохлорида C18H19NOS∙HCl в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙10∙5∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)∙5∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

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