МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дапоксетина гидрохлорид, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Дапоксетин, таблетки**  |  |  |
| **Dapoxetini hydrochloridi tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит дапоксетина гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества дапоксетина C21H23NO.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия.*Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 340 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (раздел «Растворение»).

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

Все растворы защищают от света.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения | 50 об/мин; |
| Время растворения | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации дапоксетина около 33 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида.* Около 19 мг (точная навеска) стандартного образца дапоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 292 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество дапоксетина C21H23NO, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙1∙305,41}{A\_{0}∙L∙50∙10∙341,87}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1,8∙305,41}{A\_{0}∙L∙341,87}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца дапоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание дапоксетина гидрохлорида в стандартном образце дапоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дапоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *305,41* | **–** | молекулярная масса дапоксетина; |
|  | *341,87* | **–** | молекулярная масса дапоксетина гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) от заявленного количества дапоксетина C21H23NO.

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,791 г аммония гидрокарбоната и 0,439 г диэтиламина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Фосфорная кислота разведённая 0,1 %—метанол 35:65.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 60 мг дапоксетина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, перемешивают в течение 30 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А).* Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца дапоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 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 помещают12 мг примеси 1 и 12 мг примеси 6 (в виде гидрохлорида), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 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 5: (1*S*)-*N*,*N*-диметил-3-(нафталин-1-илокси)-1-фенилпропанамина оксид.

Примесь 6: (1*RS*)-*N*-метил-3-(нафталин-1-илокси)-1-фенилпропанамин, CAS 119357-18-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 293 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 55 → 5 | 45 → 95 |
| 20 – 22 | 5 → 55 | 95 → 45 |
| 22 – 30 | 55 | 45 |

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 10 мин); примесь 5 – около 0,23; примесь 1 – около 0,43; примесь 6 – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

− *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и примеси 6 должно быть не менее 1,5;

− *разрешение (RS)* между пиками примеси 6 и дапоксетина должно быть не менее 1,5.

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 площадь пика примеси 1 умножают на 0,62.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙1∙305,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙50∙10∙341,87}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙305,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙341,87}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дапоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца дапоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание дапоксетина гидрохлорида  в стандартном образце дапоксетина гидрохлорида , %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дапоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *305,41* | **–** | молекулярная масса дапоксетина; |
|  | *341,87* | **–** | молекулярная масса дапоксетина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

− любая примесь - не более 0,2 %;

− сумма примесей - не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Однородность дозирования.** 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» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

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

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

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

Содержание дапоксетина C21H23NO в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙305,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙341,87}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5∙305,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙341,87}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика дапоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дапоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (А); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца дапоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание дапоксетина гидрохлорида  в стандартном образце дапоксетина гидрохлорида , %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дапоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *305,41* | **–** | молекулярная масса дапоксетина; |
|  | *341,87* | **–** | молекулярная масса дапоксетина гидрохлорида. |

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