

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Дапоксетина гидрохлорид

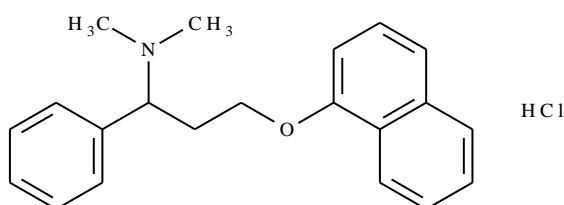
ФС.2.1.0227.22

Дапоксетин

Dapoxetine hydrochloridum

Вводится впервые

(1*S*)-*N,N*-Диметил-3-(нафталин-1-илокси)-1-фенилпропанамина гидрохлорид



$C_{21}H_{23}NO \cdot HCl$

М.м. 341,87

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % дапоксетина гидрохлорида $C_{21}H_{23}NO \cdot HCl$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Белый или белый с коричневатым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метаноле, растворим в воде, растворим или умеренно 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 cm^{-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 $4,00 \pm 0,05$ фосфорной кислотой, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза В (ПФВ). Ацетонитрил.

Растворитель. ПФА—ПФВ 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* (R_S) между пиками дапоксетина и примеси 1 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида (Б):

- *фактор асимметрии пика* (A_S) 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 1 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 1000}$$

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_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца дапоксетина гидрохлорида, мг;

R – 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* (R_s) между пиками дапоксетина и примеси 4 должно быть не менее 1,0.

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

Содержание примеси 4 в субстанции в процентах (X) 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* (A_s) дапоксетина должен быть не более 2,0;
- *относительное стандартное отклонение* площади пика дапоксетина не должно превышать 2,0 % (6 определений).

Содержание дапоксетина гидрохлорида $C_{21}H_{23}NO \cdot HCl$ в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 20 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 20 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где S_1 – площадь пика дапоксетина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика дапоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дапоксетина гидрохлорида ;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_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.