

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Дулоксетина гидрохлорид

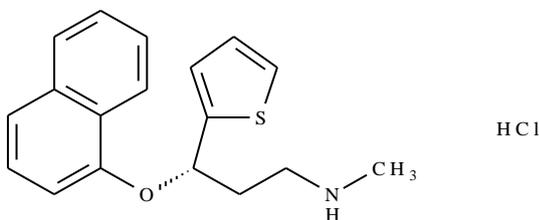
ФС.2.1.0230.22

Дулоксетин

Duloxetine hydrochloridum

Вводится впервые

(3S)-N-Метил-3-(нафталин-1-илокси)-3-(тиофен-2-ил)пропан-1-амина гидрохлорид



$C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$

М.м. 333,88

Содержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % дулоксетина гидрохлорида  $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$  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  $cm^{-1}$  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.* Смешивают 2,9 г фосфорной кислоты концентрированной с 900 мл воды, доводят значение рН до  $2,5 \pm 0,1$  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 С: 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;
Объем 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 С, D и F.

*Относительное время удерживания соединений.* Дулоксетин – 1 (около 16 мин); примесь С – 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 ( $R_s$ ) 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 раствора сравнения (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* ( $R_s$ ) 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 с ОФС «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  $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$  в субстанции в процентах ( $X$ ) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W) \cdot 5 \cdot 100 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где  $S_1$  – площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида;

$a_1$  – навеска субстанции, мг;

$a_0$  – 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.