**Фексофенадина гидрохлорид ФС**

**Фексофенадин**

**Fexofenadini hydrochloridum Вводится впервые**

2-{4-[(1*RS*)-1-Гидрокси-4-{4-[гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}бутил]фенил}-2-метилпропановой кислоты гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C32H39NO4·HCl | М.м. 538,1 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % фексофенадина гидрохлорида C32H39NO4·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\* Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, мало растворим в воде, очень мало растворим в ацетоне.

**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–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фексофенадина гидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

*3. Качественная реакция.* Растворяют 30 мг субстанции в смеси метанол—вода 1:1, при необходимости обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора до 2 мл тем же растворителем. Полученный раствор должен *давать* характерную реакцию на хлориды ОФС («Общие реакции на подлинность»).

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

***Примесь В***

*Буферный раствор*. В химический стакан помещают 2,3 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 1,5 л воды и доводят значение рН аммиака раствором 6 М до 4,0±0,01. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помешают 50,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же 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 посещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца фексофенадина примеси В растворяют в 2,0 мл испытуемого раствора.

Примечание.

Примесь B: 2-{3-[(1*RS*)-1-Гидрокси-4-{4-[гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}бутил]фенил}-2-метилпропановая кислота,CAS 479035-75-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель β-циклодекстриновый для хроматографии,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания фексофенадина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Фексофенадин – 1 (около 20 мин); примесь В – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками фексофенадина и примеси В должно быть не менее 3,0.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножается на 1,3.

*Допустимое содержание примеси*.

– На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

***Другие примеси***

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают6,64 г натрия дигидрофосфата дигидрата, 0,84 г натрия перхлората, растворяют в воде и доводят значение рН фосфорной кислотой до 2,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан помещают 350 мл ацетонитрила, 650 мл буферного раствора, перемешивают. К полученному раствору прибавляют 3 мл триэтиламина.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл испытуемого раствора А и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фексофенадина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фексофенадина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мг стандартного образца фексофенадина примеси А и 1,0 мг стандартного образца фексофенадина примеси С, растворяют в 20,0 мл раствора стандартного образца фексофенадина гидрохлорида и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: 2-[4-(4-{4-[Гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}-1-оксобутил)фенил]-2-метилпропановая кислота,CAS 76811-98-8;

примесь С: (1*RS*)-4-{4-[Гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}-1-(пропан-2-ил)бутанол, CAS 185066-37-9;

примесь D: Метил(2-{4-[(1*RS*)-1-гидрокси-4-{4-[гидрокси(дифенил)метил]пиперидин-1-ил}бутил]фенил}-2-метилпропаноат),CAS 154825-96-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания фексофенадина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Фексофенадин – 1 (около 9 мин); примесь А – около 1,7; примесь D – около 2,3; примесь С – около 3,2.

*Пригодность хроматографической системы.*  На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками фексофенадина и примеси А должно быть не менее 10,0.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания примесей площадь пика примеси А умножается на поправочный коэффициент – 1,4.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A, С и D не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод Фишера). 1 г субстанции растворяют в метаноле безводном и доводят объём раствора до 5 мл тем же растворителем. Для определения используют 1,0 мл полученного раствора.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель, увлажнённый серной кислотой концентрированнойпомещают 1,0 г субстанции, нагревают до обугливания. К полученной массе прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной, 5 капель серной кислоты концентрированной, нагревают до прекращения выделения белый паров, помещают в муфельную печь, сжигают при температуре от 500 до 600 ºС до полного сжигания углерода, охлаждают, прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, выдерживают на водяной бане в течение 15 мин и медленно упаривают досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 1 каплю хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл горячей воды и выдерживают в течение 2 мин. В химический стакан помещают полученный раствор, прибавляют аммиака раствор 6 М до щелочной реакции по лакмусовой бумаге и доводят значение pH уксусной кислоты раствором 1 М до 3,5±0,5, В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают полученный раствор и доводят объём раствора водой до метки. В цилиндр Несслера объёмом 50 мл помещают полученный раствор и доводят объём раствора водой до 40 мл.

**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. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания фексофенадина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фексофенадина гидрохлорида и испытуемый раствор Б.

Содержание фексофенадина гидрохлорида C32H39NO4·HCl в субстанции в процентах () в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика фексофенадина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фексофенадина на хроматограмме раствора стандартного образца фексофенадина гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца фексофенадина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фексофенадина гидрохлорида в стандартном образце фексофенадина гидрохлорида, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

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

\*Приводится для информации.