**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эпинастина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Эпинастин** |  |  |
| **Epinastini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (13b*RS*)-9,13b-Дигидро-1*Н*-дибензо[*c*,*f*]имидазо[1,5-*a*]азепин-3-амина гидрохлорид |
|  |
| C16H15N3⋅ HCl | М.м. 285,77  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % эпинастина гидрохлорида C16H15N3⋅HClв пересчёте на сухое вещество.

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

\* Гигроскопичный.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в метиленхлориде, мало 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 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эпинастина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Кислотность или щелочность.** В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл метилового красного смешанного раствора и 0,25 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; раствор должен окраситься в зеленый цвет.  Окраска раствора должна измениться на красно-фиолетовую при прибавлении 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,8 г натрия пентансульфоната моногидрата, 4,0 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,4±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 150:850.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 150:850.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в растворителе 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 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.* Растворяют 5 мг стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь A) в 10,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А: 9*Н*-дибензо[*c*,*f*]имидазо[1,5-*a*]азепин-3-амин, CAS 706753-75-5.

Примесь В: (13b*RS*)-7-бром-9,13b-дигидро-1*Н*-дибензо[*c*,*f*]имидазо[1,5-*a*]азепин-3-амин, CAS 1217052-16-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 50 °C; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-4 | 80 | 20 |
| 4-13 | 80 → 20 | 20 → 70 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Эпинастин – 1 (около 4 мин); примесь A – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками эпинастина и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- 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 семикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °C.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,25 г субстанции в 20 мл воды.

*Эталонный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5мл стандартного раствора свинца (10 ppm) и доводят объём раствора водой до метки.

*Контрольный раствор.* К каждому раствору прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы.* Эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования стандартного раствора.

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

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл смеси уксусная кислота безводная—уксусный ангидрид 1:2 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,58 мг эпинастина гидрохлорида C16H15N3⋅HCl.

**Хранение.** Особые условия отсутствуют.

\*Приводится для информации.