**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эбастин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Эбастин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Ebastini tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эбастин, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества эбастина C32H39NO2.

**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 эбастина на хроматограмме раствора стандартного образца эбастина (А) (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 10 мг эбастина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца эбастина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца эбастина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* Метанол.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца эбастина.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество эбастина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 45 мл воды, прибавляют 8,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 4 г натрия лаурилсульфата, перешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки | 100 об/мин; |
| Время растворения | 15 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации эбастина около 0,011 мг/мл.

*Раствор стандартного образца эбастина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 11 мг (точная навеска) стандартного образца эбастина, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят средой растворения до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца эбастина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца эбастина:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* эбастина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эбастина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Количество эбастина C32H39NO2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙900∙F∙1}{S\_{0}∙L∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,9}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика эбастина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика эбастина на хроматограмме раствора стандартного образца эбастина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца эбастина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эбастина в стандартном образце эбастина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эбастина в одной таблетке, мг. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества эбастина C32H39NO2.

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

Все растворы, содержащие эбастин, защищают от света и используют свежеприготовленными или хранят при температуре 5 °C не более 5 сут.

*Буферный раствор.* Растворяют 3,4 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 7,00±0,05 натрия гидроксида раствором 30 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 250:750.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг эбастина, прибавляют 40 мл ПФ, перемешивают, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают в течение 1 ч, отстаивают в течение 30 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца эбастина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца эбастина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца эбастина (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца эбастина (А) 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 по 6 мг примеси A, примеси C и примеси D растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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 эбастина (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: дифенилметанол, CAS 91-01-0.

Примесь B: 1-(4-*трет*-бутилфенил)-этан-1-он, CAS943-27-1.

Примесь C: 4-(бензгидрилокси)пиперидин, CAS 58258-01-8.

Примесь D: 1-(4-*трет*-бутилфенил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бутан-1-он, CAS 97928-18-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 10 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца эбастина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эбастин – 1; примесь C – около 0,1; примесь D – около 0,12; примесь A – около 0,15; примесь B – около 0,25.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* *(RS)* между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 1,5;

- *разрешение* *(RS)* между пиками примеси D и примеси A должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца эбастина (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* эбастина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эбастина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,67; примесь A – 0,71.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙500} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси A, B, C и D – не более 0,3 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика эбастина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают одну таблетку, прибавляют 20 мл ПФ, перемешивают, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают в течение 1 ч, отстаивают в течение 30 мин и фильтруют. При необходимости полученный фильтрат дополнительно разводят ПФ до концентрации эбастина около 0,4 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца эбастина (А) и испытуемый раствор.

Содержание эбастина C32H39NO2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙F}{S\_{0}∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙2},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика эбастина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика эбастина на хроматограмме раствора стандартного образца эбастина (А); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца эбастина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание эбастина в стандартном образце эбастина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эбастина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца эбастина (А) и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца эбастина (А):

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* эбастина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эбастина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание эбастина C32H39NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика эбастина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика эбастина на хроматограмме раствора стандартного образца эбастина (А); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца эбастина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эбастина в стандартном образце эбастина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эбастина в одной таблетке, мг.  |

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