**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эбастин** |  | **ФС** |
| **Эбастин** |  |  |
| **Ebastinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-[4-(Бензгидрилокси)пиперидин-1-ил]-1-(4-*трет*-бутилфенил)бутан-1-он |
|  |
| C32H39NO2 | М.м. 469,7 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % эбастина C32H39NO2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в метиленхлориде, растворим или умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 см-1 или методом нарушенного полного внутреннего отражения в области от 4000 до 650 см-1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эбастина.

**Температура плавления.**От 84 до 87 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают в вакууме над безводным силикагелем в течение 24 ч.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,3 г дикалия гидрофосфата тригидрата в воде, доводят значение рН до 5,80±0,05 фосфорной кислоты раствором 2 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* ПФБ—буферный раствор 350:650.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 5 мг примеси C и примеси D, растворяют в метаноле, при необходимости обрабатывая ультразвуком не более 1 мин, и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

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

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

Примесь С: 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.

Примесь Е: 4-[4-(бензгидрилокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(2-метилбут-2-ил)фенил]бутан-1-он, CAS 1312211-93-0.

Примесь F: *транс*-4-(бензгидрилокси)-1-[4-(4-*трет*-бутилфенил)-4-оксобутил]пиперидин *N*-оксид.

Примесь G: *цис*-4-(бензгидрилокси)-1-[4-(4-*трет*-бутилфенил)-4-оксобутил]пиперидин *N*-оксид.

Примесь H: [(бензгидрилокси)(фенил)метил]бензол, CAS 574-42-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Температура образца | 15 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 100 | 0 |
| 2 – 16 | 100 → 40 | 0 → 60 |
| 16 – 43 | 40 | 60 |
| 43 – 44 | 40 → 100 | 60 → 0 |
| 44 – 49 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Эбастин – 1 (около 19 мин); примесь C – около 0,30; примесь D – около 0,32; примесь A – около 0,42; примесь B – около 0,65; примесь F – около 0,76; примесь G – около 0,84; примесь E – около 1,13; примесь H – около 1,23.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика эбастина должно быть не менее 20.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* эбастина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,6; примесь A – 0,7; примесь H – 0,7.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эбастина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь − не более 0,1 %;

- сумма примесей − не более 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика эбастина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1).

*Испытуемый раствор.* Суспендируют 2,5 г субстанции в 25 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,2 г субстанции в 10 мл ацетона.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя стеклянный индикаторный электрод и хлорсеребряный электрод сравнения (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 46,97 мг эбастина C32H39NO2.

**Хранение.** В защищенном от света месте.