МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Левокабастина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Левокабастин** |  |  |
| **Levocabastini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (3*S*,4*R*)-1-[*цис*-4-Циано-4-(4-фторфенил)циклогексил]-3-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты гидрохлорид |
|  |
| C26H29FN2O2·HCl | М. м. 457,0 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % левокабастина гидрохлорида C26H29F N2O2∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Умеренно растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**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 левокабастина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 0,4 мл аммиака раствора и 2 мл воды, перемешивают, настаивают в течение 5 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют несколько капель азотной кислоты разведённой 12,5 %; фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От ­–106 до –102 в пересчёте на сухое (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света.

***Примесь С.*** Не более 0,3 %.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 17 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 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.* Содержимое флакона стандартного образца левокабастина для проверки разделительной способности хроматографической системы (содержит левокабастин и примесь С) растворяют в 1,0 мл метанола.

Примечание

Примесь С: (3*S*,4*R*)-1-[*цис*-4-циано-4-(3-фторфенил)циклогексил]-3-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота .

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, 1,8 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,30 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 2,0 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–0,5 | 90 | 10 |
| 0,5–15,5 | 90→80 | 10→20 |
| 15,5–20,5 | 80→50 | 20→50 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С используется хроматограмма растворадля проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу левокабастина для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Левокабастин – 1 (около 16 мин); примесь С – около 0,98.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С и левокабастина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси С не должна более чем в 0,6 раз превышать площадь пика левакабастинана хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

***Другие примеси.*** Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь С» со следующими изменениями.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца левокабастина для проверки разделительной способности хроматографической системы (содержит левокабастин и примеси А, В. Е, J и К) растворяют в 1 мл метанола.

Примечание

Примесь A: (3*S*,4*R*)-1-(*цис*-4-циано-4-фенилциклогексил)-3-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Примесь B: (3*S*,4*R*)-1-[*цис*-4-циано-4-(2-фторфенил)циклогексил]-3-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Примесь E: (3*S*,4*R*)-1-[*транс*-4-циано-4-(4-фторфенил)циклогексил]-3-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Примесь J: (3*S*,4*R*)-1-[*цис*-4-циано-4-(4-фторфенил)циклогексил]-4-(3-гидроксифенил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Примесь K: 1-[*цис*-4-циано-4-(4-фторфенил)циклогексил]-3-метил-4-фенилпиридиний.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, силикагель фенилсилильный с полярными группами и этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 0,45 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 2,0 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–0,5 | 95 | 5 |
| 0,5–3,5 | 95→90 | 5→10 |
| 3,5–6,0 | 90→85 | 10→15 |
| 6,0–11,0 | 85→70 | 15→30 |
| 11,0–14,5 | 70→20 | 30→80 |
| 14,5–15,5 | 20 | 80 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примесей А, В. Е, J и К используется хроматограмма растворадля проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу левокабастина для проверки разделительной способности хроматографической системы (содержащего левокабастин и примеси А, В. Е, J и К).

*Относительное время удерживания соединений.* Левокабастин – 1 (около 6,5 мин); примесь А – около 0,85; примесь J – около 0,86; примесь В – около 0,90; примесь Е – около 0,94; примесь К – около 1,07.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками левокабастина и примеси К должно быть не менее 2,9;

 *- отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси А и J должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси Е не должна более чем в 0,8 раз превышать площадь пика левокабастина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площадь пика примеси А не должна более чем в 0,4 раза превышать площадь пика левокабастина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси В не должна более чем в 0,3 раза превышать площадь пика левокабастина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 0,2 раза превышать площадь пика левокабастина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,2 раза превышать площадь пика левокабастина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

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

**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 и платиновый тигель.

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

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

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

В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,175 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 50 мл спирта 96 %, предварительно нейтрализованного по феноловому красному раствору 0,1 %, прибавляют 5 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 22,85 мг левокабастина гидрохлорида C26H29FN2O2·HCl.

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