**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мебеверина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0677** |
| **Мебеверин** |  |  |
| **Mebeverini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H35NO5·HCl | М.м. 466,01 |
| [2753-45-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4-{[(2*RS*)-1-(4-Метоксифенил)пропан-2-ил](этил)амино}бутил)(3,4-диметоксибензоата) гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Очень легко или легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

1*. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца мебеверина гидрохлорида.

2. *Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 4,0 мл воды, прибавляют 0,6 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и центрифугируют при 1800 g в течение 15 мин. Надосадочная жидкость должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**рН раствора.** От 4,5 до 6,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* В химическом стакане смешивают 10 мл триэтиламина с 1000 мл воды, доводят значение рН раствора до 5,0 с помощью фосфорной кислоты концентрированной.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* Смешивают 500 мл ацетонитрила с 500 мл воды.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10,0 мл помещают 100,0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца мебеверина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь J (смесь *N*-[(2*R*)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]-4-(4-{[(2*RS*)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил](этил)амино}бутокси)-*N*-этилбутан-1-амина и *N*-[(2*S*)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]-4-(4-{[(2*RS*)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил](этил)амино}бутокси)-*N*-этилбутан-1-амина) растворяют в 1 мл растворителя.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 2 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 75 | 25 |
| 6–20 | 75 → 30 | 25 → 70 |
| 20–40 | 30 | 70 |
| 40–43 | 30 → 75 | 70 → 25 |
| 43–50 | 75 | 25 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Мебеверин – 1 (около 15 мин); примесь J – около 0,82.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы хроматограмму и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу мебеверина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS )*между пиками примеси J и мебеверина должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум* *(S/N)* для пика мебеверина должно быть не менее 70.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площадь пика примеси J умножают на 3,5.

Содержание каждой из примесей в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X)$ вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика соответствующей примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мебеверина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании испытуемой субстанции, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь J – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции, сушат при температуре 105 °С в течение 1 ч.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Кислотно-основное титрование в неводных средах»).

Растворяют 0,4 г (точная навеска) субстанции в 50 мл этанола безводного, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титрованного раствора между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 46,60 мг мебеверина гидрохлорида C25H35NO5·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.