МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Дифенгидрамина гидрохлорид ФС**

**Дифенгидрамин**

**Diphenhydraminum Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0232-07**

2-(Дифенилметокси)-*N*,*N*-диметилэтанамина гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C17H21NO · HCl | М.м. 291,82 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % дифенгидрамина гидрохлорида C17H21NO**·**HCl в пересчете на сухое вещество.

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

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

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* 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 дифенгидрамина гидрохлорида.

*2. УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр 0,05 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 253 нм, 258 нм и 264 нм и минимумы поглощения при 244 нм, 255 нм и 263 нм.

*3. Качественная реакция.* На часовое стекло наносят 0,2 мл серной кислоты концентрированной и прибавляют 20 мг субстанции; должно появиться ярко-желтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. При прибавлении нескольких капель воды окраска должна исчезнуть.

*4. Качественная реакция.* 20 мг субстанции растворяют в 2 мл воды. Раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления**. От 167до 172 ºС (ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»)*.*

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2)*.*

**рН.** От 5,0 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Смесь ацетонитрил – фосфатный буферный раствор рН 3,0 35:65.

*Фосфатный буферный раствор с рН 3,0.* 5,4 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до рН 3,0 и доводят водой до 1000 мл.

*Испытуемый раствор.* Около 35 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФ и доводят объем ПФ до 50,0 мл.

*Раствор сравнения А*. 0,5 мл испытуемого раствора доводят ПФ до 100,0 мл.

*Раствор сравнения Б.* 5 мг стандартного образца примеси А (2-(дифенилметокси)-*N*-метилэтанамин) растворяют в 10,0 мл ПФ. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,5 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до 10 мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 15 × 0,39 см, октилсилил силикагель (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 7-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками примеси А и дифенгидрамина должно бытьне менее 2,0.

*Относительные времена удерживания компонентов*: димедрол – 1,0 (около 6 мин); примесь А - около 0,9.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 10 % от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (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 более0,1 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции (концентрация 10 мг/мл), а затем разбавляют его не менее чем в 60 раз.

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

**Количественное определение**. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор – 0,1 % раствор кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,18 мг дифенгидрамина C17H21NO**·**HCl.

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.