**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дименгидринат** |  | **ФС** |
| **Дименгидринат** |  |  |
| **Dimenhydrinatum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| 2-(Дифенилметокси)-*N*,*N*-диметилэтан-1-амина 1,3-диметил-8-хлоро-7*H*-пурин-2,6-дион (1:1) (дифенгидрамина 8-хлортеофиллин) |
|  |
| C17H21NO⋅C7H7ClN4O2 | М.м. 470,0  |
|  |  |
| C17H21NO | М.м. 255,35  |
| C7H7ClN4O2 | М.м. 214,61 |

Cодержит:

− не менее 53,0 % и не более 55,5 % дифенгидрамина C17H21NOв пересчёте на сухое вещество;

− не менее 44,0 % и не более 47,0 % 8-хлортеофиллина C7H7ClN4O2 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в хлороформе, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим 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 дименгидрината.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 6 мл смеси вода—спирт 96 % 1:1, прибавляют 6 мл воды, 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и охлаждают на ледяной бане в течение 30 мин, при необходимости потирая стеклянной палочкой о стенки сосуда для инициирования кристаллизации. Около 10 мг полученного осадка помещают в фарфоровый тигель, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, прибавляют 0,1 г калия хлората и высушивают досуха; должен образоваться красноватый остаток, который становится красно-фиолетовым при контакте с парами аммиака.

**Температура плавления.** От 102 до 106 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 5 % в спирте 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 7,1 до 7,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор.* К 0,4 г субстанции прибавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 2 мин и фильтруют.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 10,0 г триэтиламина в 950 мл воды, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 18:82.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (А).* Около 23 мг (точная навеска) стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси F, растворяют в 5 мл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (Б) и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое флакона стандартного образца дименгидрината для идентификации пиков (содержит примеси А и Е) растворяют в 1 мл растворителя.

Примечание

Примесь А (теофиллин): 1,3-диметил-7*H*-пурин-2,6-дион, CAS 58-55-9.

Примесь Е (8-хлоркофеин): 1,3,7-триметил-8-хлорпурин-2,6-дион, CAS 4921-49-7.

Примесь F: 2-(ди­фе­нилметокси)-*N*-метилэтан-1-амин, CAS 17471-10-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Скорость потока, мл/мин |
| 0 – 2 | 82 | 18 | 1,2 |
| 2 – 15 | 82 → 50 | 18 → 50 | 1,2 |
| 15 – 20 | 50 → 20 | 50 → 80 | 1,2 → 2,0 |
| 20 – 30 | 20 | 80 | 2,0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дифенгидрамин – 1 (около 13 мин); примесь А – около 0,3; 8-хлортеофиллин – около 0,4; примесь Е – около 0,7; примесь F – около 0,95 .

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика дифенгидрамина не должно превышать 5,0 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1∙1∙255,36}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙50∙10∙291,82}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙255,36}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙291,82}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (Б); |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание дифенгидрамина гидрохлорида  в стандартном образце дифенгидрамина гидрохлорида, %; |
|  | *255,36* | − | молекулярная масса дифенгидрамина; |
|  | *291,82* | − | молекулярная масса дифенгидрамина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

– каждой из примесей A и F - не более 0,2 %;

– примесь Е - не более 0,15 %;

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

– сумма примесей - не более 0,5 %.

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 30 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

***Дифенгидрамин***

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 25,54 мг дифенгидрамина C17H21NO.

***8-Хлортеофиллин***

К около 0,8 г (точная навеска) субстанции прибавляют 50 мл воды, 3 мл аммиака раствора 10 %, 0,6 г аммония нитрата и нагревают на водяной бане в течение 5 мин, прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и продолжают нагревать на водяной бане при перемешивании в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 25 млазотной кислоты разведённой 12,5 %, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые 25 мл фильтрата. Титруют 100 мл фильтрата 0,1 М раствором аммония тиоцианата до перехода окраски в желтовато-коричневый (индикатор – 5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 10 %).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 21,46 мг 8-хлортеофиллина C7H7ClN4O2.

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.