**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дифенгидрамина гидрохлорид+Нафазолина нитрат, капли глазные** |  | **ФС** |
| **Дифенгидрамин+Нафазолин, капли глазные** |  |  |
| **Diphenhydramini hydrochloridum+Naphazolini nitras, guttae ophthalmicae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дифенгидрамина гидрохлорид+нафазолина нитрат, капли глазные. Препарат должен соответствовать ОФС «Капли», ОФС «Глазные лекарственные формы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дифенгидрамина гидрохлорида C17H21NO·HCl.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нафазолина нитрата C14H14N2HNO3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков дифенгидрамина и нафазолина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH.** От 4,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмоляльность.** От 220 до 350 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность», криоскопический метод).

**Механические включения.** *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

***1. Примеси дифенгидрамина гидрохлорида***

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля на стеклянной подложке.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—метанол—хлороформ 1:20:80.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации дифенгидрамина гидрохлорида 1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мг стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида, растворяют в воде, прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор выдерживают в течение 2 ч.

На линию старта пластинки наносят полосами длинной 5 мм 50 мкл испытуемого раствора (50 мкг дифенгидрамина гидрохлорида), 50 и 17 мкл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (1,5 и 0,5 мкг) и 50 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают серной кислотой концентрированной и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (0,5 мкг) должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции дифенгидрамина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (0,5 мкг) (не более 1,0 %). Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зоной адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (1,5 мкг), не должно превышать 3,0 %.

***2. Примеси нафазолина нитрата***

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля на стеклянной подложке.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол 5:100.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации нафазолина 0,33 мг/мл.

*Раствор стандартного образца примеси A (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 4 мг стандартного образца примеси A нафазолина (*N*-(2-аминоэтил)-2-(нафталин-1-ил)ацетамид, CAS 36321-43-4), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,25 мл раствора стандартного образца примеси A (А) и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A (В).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,3 мл раствора стандартного образца примеси A (Б) и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца* *дифенгидрамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 6,6 мг стандартного образца нафазолина гидрохлорида, 1,25 мл раствора стандартного образца примеси A (А) и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят полосами длинной 5 мм по 40 мкл испытуемого раствора (13,2 мкг нафазолина нитрата), раствора стандартного образца примеси A (Б) (0,4 мкг), 40 и 30 мкл раствора стандартного образца примеси A (В) (0,132 и 0,099 мкг), 40 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и 40 мкл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида (40 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 115–120 °C до удаления запаха аммиака (около 25 мин), опрыскивают нингидрина раствором 0,5 % в метаноле, дополнительно выдерживают в сушильном шкафу при температуре 115–120 °C в течение 5 мин и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (В) (0,099 мкг) должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси A по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (Б) (не более 3,0 %). На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону примеси A на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (В) (0,132 мкг) (не более 1,0 %). Суммарное содержание неидентифицированных примесей, оцененное по совокупности величины интенсивности окраски их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зоной адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (Б), не должно превышать 3,0 %.

Не учитывают зону адсорбции, находящуюся на уровне зоны адсорбции дифенгидрамина на хроматограмме растворастандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида.

**Объём содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,57 г натрия октансульфоната, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 7,1 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 330:670.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 2,5 мг дифенгидрамина гидрохлорида и 0,825 мг нафазолина нитрата, и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание. В случае невозможности достижения указанных количеств в одном испытуемом растворе, готовят два испытуемых раствора из отдельных объёмов препарата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида, около 14,9 мг (точная навеска) стандартного образца нафазолина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм (для определения дифенгидрамина);спектрофотометрический, 280 нм (для определения нафазолина); |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика нафазолина. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* дифенгидрамина и нафазолина должен быть не более 2,0, для каждого;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков дифенгидрамина и нафазолина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков дифенгидрамина и нафазолина должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок;

Содержание дифенгидрамина гидрохлорида C17H21NO·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2,5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙20} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дифенгидрамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дифенгидрамина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорид, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дифенгидрамина гидрохлорида в стандартном образце дифенгидрамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дифенгидрамина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

Содержание нафазолина нитрата C14H14N2HNO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2,5∙273,29}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙100∙246,74}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙273,29}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙20∙246,74} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика нафазолина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нафазолина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нафазолина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание нафазолина гидрохлорида в стандартном образце нафазолина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нафазолина нитрата в препарате, мг/мл; |
|  | *246,74* | **–** | молекулярная масса нафазолина гидрохлорида; |
|  | *273,29* | **–** | молекулярная масса нафазолина нитрата. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».