МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диметиндена малеат, гель для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Диметинден, гель для наружного применения** |  |  |
| **Dimetindeni maleatis gelum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диметиндена малеат, гель для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества диметиндена малеата C20H24N2∙C4H4O4.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Мази».

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика диметиндена на хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика диметиндена на хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата (раздел «Количественное определение»).

**рН.** От 6,2 до 8,2 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 0,77  г аммония ацетата в 800 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой безводной до 4,80±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 500:500.

*Растворитель.* Уксусная кислота безводная—вода—ацетонитрил 0,1:150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 2,5 мг диметиндена малеата, прибавляют 12,5 мл растворителя, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца диметиндена малеата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца диметиндена малеата, растворяют в 50,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 50,0 мг стандартного образца примеси А, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки пригодности способности хроматографической системы*. В колбу с притертой пробкой помещают 12,5 мг стандартного образца диметиндена малеата смешивают с 20,0 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч при температуре 100 °С, охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 4,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,3 мл раствора стандартного образца диметиндена малеата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 2-этилпиридин, CAS 100-71-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3,0 мм, силикагель нитрильный для хроматографии (1), 5 мкм; |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии (1), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 258 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5- кратное от времени удерживания пика диметиндена. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца диметиндена малеата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Диметинден – 1 (около 7 мин); малеиновая кислота – около 0,15; примесь А – около 0,3, изомеры диметиндена – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (Rs)* между пиками диметиндена и изомеров диметиндена должно быть не менее 0,9;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата *относительное стандартное отклонение* площади пика диметиндена должно быть не более 10,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты:* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,12.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,0025}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика диметиндена на хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца диметиндена малеата, мг; |
|  | *P* | − | содержание диметиндена малеата в стандартном образце диметиндена малеата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество диметиндена малеата в препарате, мг/г. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %;

- изомеры диметиндена – не более 7,5 %.

 Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы А (менее 0,13 %).

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,54 г аммония ацетата в 800 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой безводной до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Буферный раствор—ацетонитрил160:840.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 0,5 мг диметиндена малеата, прибавляют 10 мл ПФ, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца диметиндена малеата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 15,6 мг (точная навеска) стандартного образца диметиндена малеата, растворяют в 12,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Детектор | диодноматричный, 258 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2- кратное от времени удерживания пика диметиндена. |

Хроматографируют раствор стандартного образца диметиндена малеата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата:

- *фактор асимметрии* пика *(As)* тербинафина должен быть не менее 0,5 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика диметиндена должно быть не более 1,5 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику диметиндена, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание диметиндена малеата C20H24N2∙C4H4O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙25 }=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,032 }{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика диметиндена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика диметиндена на хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца диметиндена малеата, мг; |
|  | *P* | – | содержание диметиндена малеата в стандартном образце диметиндена малеата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество диметиндена малеата в препарате, мг/г. |

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