МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Диметиндена малеат, капли для ФС**

**приёма внутрь**

**Диметинден, капли для**

**приёма внутрь**

**Dimetindeni maleatis guttae ad usum**

**internum Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат диметиндена малеат, капли для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капли» 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 «Капли».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика 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»).

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

**Цветность раствора.** Окраска препарата, не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения Y3 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH.** От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,000 до 1,034 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 1 мг диметиндена малеата, прибавляют 5,0 мл ПФ и встряхивают, доводят объём раствора ПФ 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 ПФ 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*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца диметиндена малеата и доводят объём раствора ПФ 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, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца диметиндена малеата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Диметинден – 1 (около 10 мин); малеиновая кислота – около 0,25; примесь А – около 0,3; изомеры диметиндена – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика димендена 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;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика Примеси А должно быть не более 3,0 % (6 введений);

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

На хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* диметиндена должен не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика диметиндена должно быть не более 3,0 % (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:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика диметиндена на хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца диметиндена малеата, мг; |
|  | *ρ* | **–** | плотность испытуемого раствора, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание диметиндена малеата в стандартном образце диметиндена малеата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диметиндена малеата в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей.*

- примесь А – не более 1,0 %;

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,5 %;

- 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 (менее 0,13 %).

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

**Доза и однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Капли».

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

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

*Аммония ацетата раствор 0,02 М.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,54 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).*Смешивают 850 мл аммония ацетата раствора 0,02 М и 150 мл ацетонитрила, доводят рН раствора уксусной кислотой безводной до 3,50±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 0,5 мг диметиндена малеата, прибавляют 10 мл ПФ, встряхивают, 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 | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | диодноматричный, 258 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |

Хроматографируют раствор стандартного образца диметиндена малеата и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Диметинден – около 8 мин.

*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 процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика диметиндена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | **–** | площадь пика диметиндена на хроматограмме раствора стандартного образца диметиндена малеата; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, г; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца диметиндена малеата, мг; |
|  | *ρ* | **–** | плотность испытуемого раствора, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание диметиндена малеата в стандартном образце диметиндена малеата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество диметиндена малеата в препарате, мг/мл; |

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