МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гексэтидин, раствор для местного применения** |  | **ФС** |
| **Гексэтидин, раствор для местного применения** |  |  |
| **Hexetidini solutio ad usum localem** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гексэтидин, раствор для местного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гексэтидина C21H45N3.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гексэтидина на хроматограмме раствора стандартного образца гексэтидина (раздел «Количественное определение»).

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ. Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—толуол 10:90.

*Испытуемый раствор.* В делительную воронку помещают объём препарата, соответствующий 20 мг гексэтидина, 20 мл воды и 10 мл метиленхлорида и встряхивают в течение 2 мин. Содержимое воронки переносят в центрифужную пробирку и центрифугируют в течение 5 мин при 3000 об/мин. Нижний (органический) слой переносят в коническую колбу. Верхний (водный) слой возвращают в делительную воронку, прибавляют 10 мл метиленхлорида и повторяют процедуру, объединяя органические извлечения. Содержимое колбы упаривают досуха на водяной бане при 60±5 °С. Остаток растворяют в 1,0 мл гептана и центрифугируют в течение 5 мин при 2000 об/мин.

*Раствор стандартного образца гексэтидина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца гексэтидина, растворяют в гептане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образца примеси А, 4 мг стандартного образца примеси В и 10 мг стандартного образца примеси C, растворяют в растворе стандартного образца гексэтидина и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора гептаном до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора гептаном до метки.

Примечание

Примесь А (дегидрогексэтидин): 2-этил-*N*-{[1-(2-этилгексил)-4-метил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил]метил}гексан-1-амин, CAS 188655-38-1;

Примесь B (триамин): *N1*,*N3*-бис(2-этилгексил)-2-метилпропан-1,2,3-триамин, CAS 3687-16-9;

Примесь C (гексэдин): 2,6-бис(2-этилгексил)-7a-метилгексагидро-1*H*-имидазол[1,5-*c*]имидазол, CAS 5980-31-4.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг), стандартного раствора А (2 мкг примеси А, 2 мкг примеси В и 5 мкг примеси С), стандартного раствора Б (1 мкг примеси А, 1 мкг примеси В и 2,5 мкг примеси С) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,4 мкг примеси А, 0,4 мкг примеси В и 1 мкг примеси С). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру, насыщенную в течение 30 мин парами аммиака, и выдерживают 15 мин. Пластинку вынимают, высушивают на воздухе до исчезновения запаха аммиака, помещают в камеру, насыщенную в течение 1 ч ПФ, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают на воздухе, помещают в камеру, насыщенную парами йода, и выдерживают в течение 11±1 мин. Пластинку вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должны обнаруживаться 4 чёткие зоны адсорбции.

На хроматограмме стандартного раствора А должны наблюдаться 4 разделённые зоны адсорбции в следующей последовательности по возрастанию *Rf* : примесь В, примесь А, гексэтидин, примесь С.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- зона адсорбции каждой из примесей А, В и С по совокупности величины и интенсивности окраски не должны превышать зону адсорбции соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора А (примеси А – не более 2,0 %, примеси В – не более 2,0 %, примеси С – не более 5,0 %);

- зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции гексэтидина на хроматограмме стандартного раствора А (не более 2,0 %).

Сумма примесей – не более 10,0 %.

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,79 г аммония ацетата в воде, прибавляют 10 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 %, доводят объём раствора водой до 1000 мл и доводят значение рН раствора уксусной кислотой ледяной до 11,00±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 4 мг гексэтидина, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гексэтидина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца гексэтидина, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Температура образца | 10 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 35 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 60 | 40 |
| 5–29 | 60 → 30 | 40 → 70 |
| 29–35 | 30 | 70 |
| 35–36 | 30 → 60 | 70 → 40 |
| 36–45 | 60 | 40 |

Хроматографируют раствор стандартного образца гексэтидина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гексэтидина:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* гексэтидина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гексэтидина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гексэтидина, должна составлять не менее 15000 теоретических тарелок.

Содержание гексэтидина C21H45N3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика гексэтидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика гексэтидина на хроматограмме раствора стандартного образца гексэтидина; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца гексэтидина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гексэтидина в стандартном образце гексэтидина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гексэтидина в препарате, мг/мл. |

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