МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дименгидринат, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Дименгидринат, таблетки**  |  |  |
| **Dimenhydrinati tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дименгидринат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 100,0 % от заявленного количества дименгидрината C17H21NO⋅C7H7ClN4O2.

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

**Подлинность.** *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 310 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца дименгидрината (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество дименгидрината, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | вода; |
| Объём среды растворения | 900 мл; |
| Скорость вращения | 50 об/мин; |
| Время растворения | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят водой до концентрации дименгидрината около 56 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца дименгидрината.* Около 19 мг (точная навеска) стандартного образца дименгидрината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца дименгидрината на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество дименгидрината C17H21NO⋅C7H7ClN4O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙900∙15}{A\_{0}∙L∙100∙50}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙2,7}{A\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца дименгидрината; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца дименгидрината, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание дименгидрината в стандартном образце дименгидрината, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дименгидрината в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества дименгидрината C17H21NO⋅C7H7ClN4O2.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*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.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г дименгидрината, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*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 препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание дифенгидрамина гидрохлорида  в стандартном образце дифенгидрамина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дименгидрината в одной таблетке, мг; |
|  | *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 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометриив условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл спирта 96 %, встряхивают до полного распадения таблетки, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят спиртом 96 % до концентрации дименгидрината около 25 мкг/мл.

Содержание дименгидрината C17H21NO⋅C7H7ClN4O2в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙100∙1}{A\_{0}∙L∙20∙20}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙L∙4}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца дименгидрината; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца дименгидрината, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание дименгидрината в стандартном образце дименгидрината, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дименгидрината в одной таблетке, мг. |

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

Количественное определение. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг дименгидрината, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца дименгидрината.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дименгидрината помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца дименгидрината на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения спирт 96 %.

Содержание дименгидрината C17H21NO⋅C7H7ClN4O2в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙20∙1}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙20∙20}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{A\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца дименгидрината; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца дименгидрината, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание дименгидрината в стандартном образце дименгидрината, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дименгидрината в одной таблетке, мг. |

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