

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

Гексэтидин, раствор для местного применения

ФС.3.3.0008.22

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.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гексэтидина  $C_{21}H_{45}N_3$ .

**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»).

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

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

*Пластика.* 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  $60 \pm 5$  °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 С, 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 В (триамин): *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-бис(2-этилгексил)-2-метилпропан-1,2,3-триамин, CAS 3687-16-9;

Примесь С (гексэдин): 2,6-бис(2-этилгексил)-7а-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  $11 \pm 1$  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  $R_f$ : 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  $11,00 \pm 0,05$ .

*Подвижная фаза В (ПФВ).* 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 °С;
Температура образца	10 °С;
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 ( $A_s$ )* 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  $C_{21}H_{45}N_3$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot V_1 \cdot L \cdot 5}$$

где  $S_1$  – площадь пика гексэтидина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – 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».