**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дименгидринат** |  | **ФС.2.1.0410** |
| **Дименгидринат** |  |  |
| **Dimenhydrinatum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H21NO⋅C7H7ClN4O2 | М.м. 469,96 |
| [523-87-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(Дифенилметокси)-*N*,*N*-диметилэтан-1-амина 1,3-диметил-8-хлоро-7*H*-пурин-2,6-дион (1:1) (дифенгидрамина 8-хлортеофиллин).

Cодержит:

- не менее 53,0 % и не более 55,5 % дифенгидрамина C17H21NOв пересчёте на сухое вещество;

- не менее 44,0 % и не более 47,0 % 8-хлортеофиллина C7H7ClN4O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

**Растворимость.** Очень легко растворим в хлороформе, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца дименгидрината.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 6 мл смеси вода—спирт 96 % 1:1, прибавляют 6 мл воды, 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и охлаждают на ледяной бане в течение 30 мин, при необходимости потирая стеклянной палочкой о стенки сосуда для инициирования кристаллизации. Помещают 10 мг полученного осадка в фарфоровый тигель, растворяют в 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, прибавляют 0,1 г калия хлората и выпаривают досуха в фарфоровой посуде; должен образоваться красноватый остаток, который становится красно-фиолетовым при контакте с парами аммиака.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 102 до 106 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 5 % в спирте 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 7,1 до 7,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор.* К 0,4 г субстанции прибавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 2 мин и фильтруют.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 10 г триэтиламина в 950 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,50. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 180:820.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 57 мг фармакопейного стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 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 фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в 5 мл раствора стандартного образца дифенгидрамина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца дименгидрината для идентификации пиков, содержащего примеси А и Е, растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А (теофиллин): 1,3-диметил-7*H*-пурин-2,6-дион [58-55-9].

Примесь Е (8-хлоркофеин): 1,3,7-триметил-8-хлорпурин-2,6-дион [4921-49-7].

Примесь F: 2-(дифенилметокси)-*N*-метилэтан-1-амин [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 сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дифенгидрамин – 1 (около 13 мин); примесь А – около 0,3; примесь Е – около 0,7; примесь F – около 0,95.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиковпримесей A и E используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дименгидрината для идентификации пиков. Для идентификации пикапримеси F используют относительное время удерживания соединения и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A и F не должна превышать площадь пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси E не должна превышать 0,75 площади пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 30 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

***Дифенгидрамин***

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 25,54 мг дифенгидрамина C17H21NO.

***8-Хлортеофиллин***

К 0,8 г (точная навеска) субстанции прибавляют 50 мл воды, 3 мл аммиака раствора 10 %, 0,6 г аммония нитрата и нагревают на водяной бане в течение 5 мин, прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и продолжают нагревать на водяной бане при перемешивании в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 25 млазотной кислоты разведённой 12,5 %, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют, отбрасывая первые 25 мл фильтрата. Титруют 100 мл фильтрата 0,1 М раствором аммония тиоцианата до перехода окраски в жёлто-коричневую (индикатор – 5 мл железа(III) аммония сульфата раствора 10 %).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 21,46 мг 8-хлортеофиллина C7H7ClN4O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.