**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дифенгидрамина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0096** |
| **Дифенгидрамин** |  |  |
| **Diphenhydramini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0096.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H21NO·HCl | М.м. 291,82 |
| [147-24-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(Дифенилметокси)-*N*,*N*-диметилэтан-1-амина гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % дифенгидрамина гидрохлорида C17H21NO·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

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 дифенгидрамина гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 253 нм, 258 нм и 264 нм.

*3. Качественная реакция.* На часовое стекло наносят 0,2 мл концентрированной серной кислоты и прибавляют 20 мг субстанции; должно появиться ярко-жёлтое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное; от прибавления нескольких капель воды окраска должна исчезнуть.

*4. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 2 мл воды. Раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 168 до 172 ºС (ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»)*.*

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2)*.*

**рН раствора.** От 5,0 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Кислотность или щёлочность.** К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,15 мл раствора метилового красного и 0,25 мл 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты. Для изменения окраски раствора на жёлтую должно потребоваться не более 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида.

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

*Буферный раствор.* Фосфатный буферный раствор рН 3,0 (2).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 70 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А и 5 мг (точная навеска) бензгидрола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 2-дифенилметокси-N-метилэтанамин [53499-40-4].

Примесь В: 2-[(*RS*)-(4-метилфенил)фенилметокси]-*N,N*-диметилэтанамин [19804-27-4].

Примесь C: 2-[(*RS*)-(4-бромфенил)фенилметокси]*-N,N*-диметилэтанамин [1808-12-4].

Примесь D (бензгидрол): дифенилметанол [91-01-0].

Примесь E (бензофенон): дифенилметанон [119-61-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям,для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Дифенгидрамин – 1 (около 6 мин); примесь A – около 0,9; примесь В – около 1,5; примесь C – около 1,8; примесь D – около 2,6; примесь E – около 5,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы*разрешение (RS)* между пиками дифенгидрамина и примеси А должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножают на 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой примеси не должна превышать 0,6 площади пика дифенгидрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более0,1 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 50 мл спирта 96 % и прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29,18 мг C17H21NO·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.