МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мелатонин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Мелатонин, таблетки** |  |  |
| **Melatonini tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мелатонин, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мелатонина C13H16N2O2.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество действующего вещества, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации мелатонина около 0,0006 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца мелатонина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг стандартного образца мелатонина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца мелатонина.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мелатонина.

 – *фактор асимметрии пика* (*AS*) мелатонина должен быть от 0,8 до 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мелатонина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелатонина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Количество мелатонина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500∙5·F}{S\_{0}·L·50·50·100}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·0,01·F}{S\_{0}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика мелатонина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мелатонина на хроматограмме раствора стандартного образца мелатонина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца мелатонина, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество мелатонина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание мелатонина в стандартном образце мелатонина, %**.** |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) мелатонина C13H16N2O2.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,45 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 25:75.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг мелатонина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и прибавляют 15 мл растворителя, перемешивают при 350 об/мин в течение 30 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 10 мин при 10 000 об/мин и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца 5-метокситриптамина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца 5-метокситриптамина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора 1 мес.

*Раствор стандартного образца мелатонина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг стандартного образца мелатонина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 7 сут.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца мелатонина и 1,0 мл раствора стандартного образца 5-метокситриптамина, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание

5-метокситриптамин: 2-(5-Метокси-1*H*-индол-3-ил)этан-1-амин, CAS 608-07-1.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (C18); 5 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания мелатонина. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 85 → 60 | 15 → 40 |
| 20 – 36 | 60 → 30 | 40 → 70 |
| 36 – 41 | 30 → 85 | 70 → 15 |
| 41 – 50 | 85 | 15 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Мелатонин – 1 (около 9 мин), 5-метокситриптамин – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками мелатонина и 5-метокситриптамина должно быть не менее 10,0;

- *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) мелатонина и 5-метокситриптамина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика мелатонина и 5-метокситриптамина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелатонина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 5-метокситриптамина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков мелатонина и 5-метокситриптамина должно быть не менее 10.

Содержание 5-метокситриптамина ($Х$) в процентах рассчитывают по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G·1∙25}{S\_{0}·a\_{1}·L·100·100}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G}{S\_{0}·a\_{1}∙L∙400},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика 5-метокситриптамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика 5-метокситриптамина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца 5-метокситриптамина, мг; |
|  | *а1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание 5-метокситриптамина в стандартном образце 5-метокситриптамина ,%; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг. |
|  | *L* | – | заявленное количество мелатонина в одной таблетке, мг. |

Содержание любой неидентифицированной примеси ($X\_{i}$) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P·G·5·1∙25}{S\_{0}·a\_{1}·50·50·100·L}=\frac{S\_{i}·a\_{0}·P·G}{S\_{0}·a\_{1}·L∙2000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика любой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мелатонина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца мелатонина, мг; |
|  | *а1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание мелатонина в стандартном образце мелатонина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг. |
|  | *L* | – | заявленное количество мелатонина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*

- 5-метокситриптамин - не более 0,5 %;

-  любая неидентифицированная примесь - не более 0,3 %;

- сумма всех примесей - не более 1,0 %.

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

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл растворителя и перемешивают до полного диспергирования таблетки, прибавляют 30 мл растворителя и перемешивают в течение 20 мин на ультразвуковой бане. Доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют в течение 10 мин при 10 000 об/мин, фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости разводят полученный раствор растворителем до ожидаемой концентрации мелатонина 0,006 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют раствор стандартного образца мелатонина и испытуемый раствор.

Содержание мелатонина C13H16N2O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·F∙50}{S\_{0}·L∙50·100}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·F}{S\_{0}·L∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца мелатонина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца мелатонина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мелатонина в стандартном образце мелатонина, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество мелатонина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 6 мг мелатонина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют при перемешивании 70 мл растворителя, и выдерживают в течение 20 мин на ультразвуковой бане. Доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют в течение 10 мин при 10 000 об/мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки, фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца мелатонина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг стандартного образца мелатонина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| ПФ | ПФБ—ПФА 25:75 |

Хроматографируют раствор стандартного образца мелатонина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Мелатонин – 1 (около 6,5 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мелатонина.

 – *фактор асимметрии пика* (*AS*) мелатонина должен быть от 0,8 до 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика мелатонина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелатонина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание мелатонина C13H16N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества ($Х$) рассчитывают по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G∙100·10}{S\_{0}·a\_{1}·L·50·100}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G∙0,2}{S\_{0}·a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика мелатонина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мелатонина на хроматограмме раствора стандартного образца мелатонина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца мелатонина, мг; |
|  | *а1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание мелатонина в стандартном образце мелатонина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг. |
|  | *L* | - | заявленное количество мелатонина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Взащищённом от света месте.