МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дименгидринат+Кофеин+Эрготамина тартрат, таблетки, покрытые оболочкой** |  | **ФС** |
| **Дименгидринат+Кофеин+Эрготамина тартрат, таблетки, покрытые оболочкой** |  |  |
| **Dimenhydrinatum+Coffeinum+Ergotamini tartras, tabulettae obductae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дименгидринат+кофеин+эрготамина тартрат, таблетки, покрытые оболочкой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дименгидрината С24H28ClN5O3;

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества кофеина С8H10N4O2;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества эрготамина тартрата С70H76N10O16.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. На хроматограмме испытуемого раствора должны присутствовать пики, время удерживания которых соответствует времени удерживания пиков дименгидрамина, кофеина на хроматограмме стандартного раствора и пика эрготамина тартрата на хроматограмме раствора стандартного образца эрготамина тартрата (раздел «Количественное определение»).

**Распадаемость.** Не более 60 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул», с дисками).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

***1. Дименгидринат, кофеин.*** Количество дименгидрината и кофеина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 ±2 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* Вода дистиллированная.

*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 дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации дименгидрината около 0,25 мг/мл; кофеина около 1 мг/мл.

Приготовление стандартного раствора, подвижной фазы, условия хроматографирования, проверка пригодности хроматографической системы и методика описаны в разделе «Количественное определение».

Количество дименгидрината С24H28ClN5O3, кофеина С8H10N4O2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца дименгидрината или кофеина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дименгидрината в стандартном образце дименгидрината или кофеина в стандартном образце кофеина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дименгидрината или кофеина в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 85 % (Q) от заявленного количества дименгидрината С24H28ClN5O3 или кофеина С8H10N4O2.

***2. Эрготамина тартрат.*** Количество эрготамина тартрата, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 ±2 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* Вода дистиллированная.

*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 дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации эрготамина тартрата около 0,2 мг/мл.

Приготовление раствора стандартного образца эрготамина тартрата, подвижной фазы, условия хроматографирования, проверка пригодности хроматографической системы и методика описаны в разделе «Количественное определение».

Количество эрготамина тартрата С70H76N10O16, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца эрготамина тартрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца эрготамина тартрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эрготамина тартрата в стандартном образце эрготамина тартрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эрготамина тартрата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 85 % (Q) от заявленного количества эрготамина тартрата С70H76N10O16.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Спирт 96 %—хлороформ—диметилформамид—эфир 5:10:15:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 10 мг эрготамина тартрата, растворяют в подвижной фазе, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца эрготамина тартрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца эрготамина тартрата, растворяют в смеси метанола и хлороформа 1:9, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 7,5 мл раствора стандартного образца эрготамина тартрата, доводят объём раствора смесью метанола и хлороформа 1:9 до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл раствора сравнения А, прибавляют 4 мл смеси метанола и хлороформа 1:9 и перемешивают.

*Раствор сравнения В.* В колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мл раствора сравнения Б, прибавляют 3 мл смеси метанола и хлороформа 1:9 и перемешивают.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора смесью метанола и хлороформа 1:9 до метки и перемешивают.

*Реактив для детектирования.* Диметиламинобензальдегида спиртовой раствор в хлористоводородной кислоте.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (5 мкг эрготамина тартрата), раствора стандартного образца эрготамина тартрата (5 мкг эрготамина тартрата) и растворы сравнения А, Б, В, Г. Пластинку с нанесёнными пробами немедленно обрабатывают парами аммиака, сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха до удаления следов растворителей и запаха, опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции любой примеси на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %). Сумма примесей не более 1,5 %.

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

Содержание эрготамина тартрата С70H76N10O16 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

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

**Количественное определение.**

***1.*** ***Дименгидринат, кофеин***. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол‑фосфорной кислоты раствор 0,05 М 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 25 мг дименгидрината, 100 мг кофеина, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, обрабатывают ультразвуком, перемешивают в течение 10 мин, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объём метанолом до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца дименгидрината, 100 мг (точная навеска) стандартного образца кофеина, растворяют в метаноле, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объём метанолом до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 6 мкл; |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дименгидрината должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кофеина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

Содержание дименгидрината C8H11N3O3Sв препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

Содержание кофеина С8H10N4O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

***2.*** ***Эрготамина тартрат.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол‑фосфорной кислоты раствор 0,05 М 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 1,0 мг эрготамина тартрата, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают в течение 15 мин, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца эрготамина тартрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца эрготамина тартрата, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Растворы сравнения.*В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают раствор стандартного образца эрготамина тартрата в количествах: 5,0; 10,0; и 15,0 мл, доводят объём растворов хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 318 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

Хроматографируют растворы сравнения, раствор стандартного образца эрготамина тартрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца эрготамина:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дименгидрината должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кофеина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

За результат принимают среднее значений 10 измерений в испытании «Однородность дозирования».

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