МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кофеин+Парацетамол+Пропифеназон, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Кофеин+Парацетамол+Пропифеназон, таблетки** |  |  |
| **Coffeinum+Paracetamolum+Propyphenazonum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кафеин+парацетамол+пропифеназон, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит кофеин C8H10N4O2 – не менее 92,4 % и не более 107,6 % от заявленного количества.

Содержит парацетамол C8H9NO2 – не менее 95,2 % и не более 105,2 % от заявленного количества.

Содержит пропифеназон C14H18N2O – не менее 95,2 % и не более 105,2 % от заявленного количества.

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

 Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать времени удерживания пиков парацетамола, пропифеназона и кофеина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество кофеина, парацетамола и пропифеназона, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*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 ПФ до ожидаемой концентрации кофеина около 0,01 мг/мл, парацетамола около 0,05 мг/мл и пропифеназона около 0,047 мг/мл.

 С*тандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца парацетамола, около 21 мг (точная навеска) пропифеназона растворяют в 7 мл растворителя и прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца кофеина, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора 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.

 Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

Количество кофеина C8H10N4O2, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P∙2∙5∙2∙900}{S\_{0}∙L∙10∙10∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P∙0,36}{S\_{0}∙L},$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) кофеина C8H10N4O2.

Количество парацетамола C8H9NO2, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P∙2∙5∙900}{S\_{0}∙L∙10∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P∙1,8}{S\_{0}∙L},$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) парацетамола C8H9NO2.

Количество пропифеназона C14H18N2O, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P∙2∙5∙900}{S\_{0}∙L∙10∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P∙1,8}{S\_{0}∙L},$$

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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) пропифеназона C14H18N2O.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).*Фосфатный буферный раствор рН 3,0 (1)—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 50 мг кофеина, около 250 мг парацетамола и около 210 мг пропифеназона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 75 мл ПФБ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, фильтруют.

Примечание. В случае невозможности достижения указанных количеств в одном испытуемом растворе, готовят два испытуемых раствора из отдельных навесок.

*Раствор стандартного образца пропифеназона.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,5 мг стандартного образца пропифеназона, растворяют в 70 мл ПФБ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФБ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А пропифеназона.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3,0 мг стандартного образца пропифеназона примеси А, растворяют в 3 мл ПФБ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси K парацетамола (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,5 мг парацетамола примеси K, растворяют в 70 мл ПФБ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси K парацетамола (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси K парацетамола (А) и доводят объем раствора ПФБ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси K парацетамола (А) и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А пропифеназона, доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

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

Примечание

 Примесь A пропифеназона (феназон): 1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, CAS 60-80-0.

Примесь K парацетамола: 4-аминофенол, CAS 123-30-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |
|  |  |  |

 *Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–16 | 95→0 | 5→100 |
| 16–40 | 0 | 100 |
| 40–45 | 0→95 | 100→5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси K парацетамола (Б), раствор стандартного образца пропифеназона и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Пропифеназон – 1 (около 20 мин), примесь K парацетамола – 0,16; парацетамол – около 0,4; кофеина – 0,5; примеси A пропифеназона – 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

 - *разрешение (RS)* между пиками парацетамола и кофеина должно быть не менее 3,0;

 - *разрешение (RS)* между пиками кофеина и примеси A пропифеназона должно быть не менее 3,0.

 На хроматограмме раствора стандартного образца пропифеназона:

 - *фактор асимметрии* *пика (AS)* пропифеназона должен быть не более 2,0;

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

 - *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пропифеназона, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

 На хроматограмме раствора стандартного образца примеси K парацетамола (Б):

 - *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси K парацетамола должен быть не более 2,0;

 - *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси K парацетамола должно быть не более 5,0 % (6 определений);

 - *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси K парацетамола, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

 На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пропифеназона должно быть не менее 10.

 *Допустимое содержание примесей.*

 На хроматограмме испытуемого раствора:

 - площадь пика примеси K парацетамола не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси K парацетамола (Б) (не более 0,1);

 - площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика пропифеназона на хроматограмме раствора стандартного образца пропифеназона (не более 0,5 %);

 - суммарная площадь пиков всех примесей (не более 1,5).

 Не учитывают пики растворителя и пики площадь которых менее 0,5 площади пика пропифеназона на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

 **Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Уксусная кислота ледяная—метанол 5:95

 *Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—метанол—вода 5:30:65.

 *Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кофеина, 250 мг парацетамола и 210 мг пропифеназона, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя и встряхивают в течение 15 мин. Доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание. В случае невозможности достижения указанных количеств в одном испытуемом растворе, готовят два испытуемых раствора из отдельных навесок.

 *Раствор стандартного образца кофеина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца кофеина, растворяют в 7 мл растворителя и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 С*тандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца парацетамола, около 21 мг (точная навеска) пропифеназона растворяют в 7 мл растворителя и прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца кофеина, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 0,8 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 1,5-кратное от времени удерживания пика пропифеназона.  |

 Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*: Пропифеназон – 1,0 (около 30); парацетамол – около 0,1; кофеин – около 0,13.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками парацетамола и кофеина должно быть не менее 3,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* парацетамола, кофеина и пропифеназона должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков парацетамола, кофеина и пропифеназона должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков парацетамола, кофеина и пропифеназона должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание кофеина C8H10N4O2в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2∙5∙100∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙10∙50∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кофеина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кофеина в стандартном образце кофеина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количества кофеина в одной таблетке, мг. |

 Содержание парацетамолаC8H9NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙ 5∙100∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙50∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца парацетамола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание парацетамола в стандартном образце парацетамола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количества парацетамола в одной таблетке, мг. |

 Содержание пропифеназонаC14H18N2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5∙100∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙50∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика пропифеназона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика пропифеназона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца пропифеназона , мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пропифеназона в стандартном образце пропифеназона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количества пропифеназона в одной таблетке, мг. |

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