МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксиламина сукцинат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Доксиламин, таблетки** |  |  |
| **Doxylamini succinatis tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 92,0 % и не более 108,0 % от заявленного количества доксиламина сукцината C17H22N2O·C4H6О4.

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

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

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Хлористоводородной кислоты раствор.* Растворяют10,3 г хлористоводородной кислоты концентрированной в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 82,5 мг доксиламина сукцината, помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора и взбалтывают до растворения. К полученному раствору прибавляют 3 мл натрия гидроксида раствора 10 % и экстрагируют двукратно 50 мл метиленхлорида. Полученные экстракты в метиленхлориде объединяют и фильтруют. Фильтр промывают 10 мл метиленхлорида и объединяют с экстрактами метиленхлорида. Полученный раствор выпаривают при пониженном давлении и температуре не выше 40 °C. Полученный сухой остаток растворяют в 5,0 мл этанола.

*Раствор стандартного образца доксиламина сукцината.* В делительную воронку вместимостью 100 мл помещают около 165 мг (точная навеска) стандартного образца доксиламина сукцината, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора и взбалтывают до растворения навески. К полученному раствору прибавляют 3 мл натрия гидроксида раствора 10 % и экстрагируют двукратно порциями по 50 мл метиленхлорида. Нижнюю (метиленхлоридную) фазу отделяют, экстракты объединяют и фильтруют. Фильтр промывают 10 мл метиленхлорида и объединяют с метиленхлоридным экстрактом. Полученный раствор выпаривают при пониженном давлении и температуре не выше 40 °C. Полученный сухой остаток растворяют в 10,0 мл этанола. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В делительную воронку вместимостью 100 мл помещают 50 мг стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь С: *N,N*-диметил-2-[(1*RS*)-1-фенил-1-(пиридин-2-ил)метокси]этанамин, CAS 1221-70-1), прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора и взбалтывают до полного растворения навески. К полученному раствору прибавляют 3 мл натрия гидроксида раствора 10 % и экстрагируют двукратно порциями по 50 мл метиленхлорида. Нижнюю (метиленхлоридную) фазу отделяют, экстракты объединяют и фильтруют. Фильтр промывают 10 мл метиленхлорида и объединяют с метиленхлоридным экстрактом. Полученный раствор выпаривают при пониженном давлении и температуре не выше 40 °C. Полученный сухой остаток растворяют в 5,0 мл этанола.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца доксиламина сукцината и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная, 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 1,5 мкм; | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | | |
| Расход: газа-носителя (гелий) | 4,3 мл/мин; | | |
| Объём пробы | 1 мкл; | | |
| Температура |  | Время, мин | Температура, °C |
|  | Колонка | 0-12  12-32 | 160→220  220 |
|  | Инжектор | – | 250 |
|  | Детектор | – | 250 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы,раствор стандартного образца доксиламина сукцината и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Доксиламин – 1 (около 14,5 мин); примесь С – около 0,95.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и доксиламина должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца доксиламина сукцината:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) доксиламина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика доксиламина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику доксиламина, должна составлять не менее 50000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика доксиламина на хроматограмме раствора стандартного образца доксиламина сукцината; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца доксиламина сукцината, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание доксиламина сукцината в стандартном образце доксиламина сукцината, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество доксиламина сукцината в одной таблетке, мг; |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь С – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики примесей, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г калия дигидрофосфата, 1,5 г триэтиламина гидрохлорида, 1,5 г натрия лаурилсульфата, прибавляют 630 мл воды, перемешивают в течение 15 мин, прибавляют 100 мл ацетонитрила, перемешивают в течение 5 мин и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг доксиламина сукцината, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца доксиламина сукцината.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около15 мг (точная навеска) стандартного образца доксиламина сукцината, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают до полного растворения навески и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 262 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца доксиламина сукцината и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца доксиламина сукцината:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) доксиламина должен быть не менее 0,5 не более 2,0;

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

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

Содержание доксиламина сукцината C17H22N2O·C4H6О4 в препарате в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:

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

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