**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Домперидон, таблетки** |  | **ФС** |
| **Домперидон, таблетки** |  |  |
| **Domperidoni tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества домперидона C22H24ClN5O2.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца домперидона (раздел «Однородность дозирования») в области от 230 до 320 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество домперидона, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 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 домперидона около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца домперидона.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца домперидона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца домперидона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

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

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙500∙F}{A\_{0}∙L∙50∙10}==\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца домперидона; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца домперидона, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание домперидона в стандартном образце домперидона, %. |
|  | *L* | **–** | заявленное количество домперидона в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) домперидона C22H24ClN5O2.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 5 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г домперидона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 9 мл диметилформамида, встряхивают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца домперидона, 15 мг стандартного образца дроперидола, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-10 | 30→100  | 70→0 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Домперидон – около 6,5 мин; дроперидол – около 7 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками домперидона и дроперидола должно быть не менее2,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* домперидона должен быть не более 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику домперидона, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

– суммарная площадь 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 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят методом спектрофотомерии (ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл воды, обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят метанолом до концентрации домперидона около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца домперидона.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца домперидона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помешают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

 Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца домперидона на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 286 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют метанол.

Содержание домперидона C22H24ClN5O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙F}{A\_{0}∙L∙50∙10}==\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙L∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца домперидона; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца домперидона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание домперидона в стандартном образце домперидона, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество домперидона 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.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг домперидона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл диметилформамида, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора диметилформамидом до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца домперидона.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образа домперидона помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца домперидона и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* домперидона должен быть не более 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику домперидона, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание домперидона C22H24ClN5O2 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2,5∙50∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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