

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кофеин+Парацетамол+Пропифеназон,
таблетки

ФС.3.1.0158.22

Кофеин+Парацетамол+Пропифеназон,
таблетки

Coffeinum+Paracetamolum+Propyphenazonum,
tabulettae

Вводится впервые

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

Содержит кофеин $C_8H_{10}N_4O_2$ – не менее 92,4 % и не более 107,6 % от заявленного количества.

Содержит парацетамол $C_8H_9NO_2$ – не менее 95,2 % и не более 105,2 % от заявленного количества.

Содержит пропифеназон $C_{14}H_{18}N_2O$ – 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.

Стандартный 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 $C_8H_{10}N_4O_2$, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 900}{S_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,36}{S_0 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика кофеина на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика кофеина на хроматограмме стандартного раствора;
- a_0 – 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 $C_8H_{10}N_4O_2$.

Количество парацетамола $C_8H_9NO_2$, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 5 \cdot 900}{S_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 50 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 1,8}{S_0 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора;
- a_0 – 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 $C_8H_9NO_2$.

Количество пропифеназона $C_{14}H_{18}N_2O$, перешедшее в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 5 \cdot 900}{S_0 \cdot L \cdot 10 \cdot 50 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot F \cdot a_0 \cdot P \cdot 1,8}{S_0 \cdot L},$$

- где S_1 – площадь пика пропифеназона на хроматограмме испытуемого раствора;

- S_0 – площадь пика пропифеназона на хроматограмме стандартного раствора;
- a_0 – 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 $C_{14}H_{18}N_2O$.

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 объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем 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 объем раствора тем же растворителем до метки.

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

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

Примечание

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

Примесь К 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 К парацетамола (Б), раствор стандартного образца пропифеназона и испытуемый раствор.

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

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца пропифеназона:

- *фактор асимметрии пика (A_S)* 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 К парацетамола (Б):

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси К 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 К парацетамола не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси К 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.

Стандартный 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 (R_s)* между пиками парацетамола и кофеина должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии пика (A_s)* 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 $C_8H_{10}N_4O_2$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – 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 парацетамола $C_8H_9NO_2$ в препарате в процентах от

заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10 \cdot 50 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 10}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_0 – 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 пропифеназона $C_{14}H_{18}N_2O$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 5 \cdot 100 \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 10 \cdot 50 \cdot 5} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 10}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика пропифеназона на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика пропифеназона на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_0 – 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».