|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тримебутина малеат** |  | **ФС** |
| **Тримебутин** |  |  |
| **Trimebutini maleas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [(2*RS*)-2-(Диметиламино)-2-фенилбутил](3,4,5-триметоксибензоата) (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1) | |
|  | |
| C22H29NO5·C4H4O4 | М.м. 503,5 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,5 % тримебутина малеата C22H29NO5·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в ацетонитриле, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца тримебутина малеата.

**Температура плавления.** От 131 до 135 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 100 мл ацетона должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,6 г натрия дигидрофосфата безводного, растворяют в 990 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Растворяют 0,24 г натрия дигидрофосфата безводного в 180 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 2,50±0,05, доводят объём раствора водой до 200 мл и прибавляют 50 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор примеси C.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг примеси C, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое упаковки стандартного образца тримебутина для проверки пригодности системы, содержащего примеси D и E, растворяют в 1,0 мл раствора примеси C.

Примечание.

Примесь C: метил(3,4,5-триметоксибензоат), CAS 1916-07-0.

Примесь D: [(1*RS*)-1-[(диметиламино)метил]-1-фенилпропил](3,4,5-триметоксибензоат), CAS 92414-09-0.

Примесь E: [(2*RS*)-2-(метиламино)-2-фенилбутил](3,4,5-триметоксибензоат), CAS 84333-59-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 78 | 22 |
| 3–6,5 | 75→65 | 22→35 |
| 6,5–15 | 65→60 | 35→40 |
| 15–35 | 60 | 40 |
| 35–40 | 60→78 | 40→22 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей C, D и E используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу тримебутина для проверки пригодности системы, и хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Тримебутин – 1 (около 12 мин); малеиновая кислота – около 0,2; примесь E – около 0,9; примесь D – около 1,3; примесь C – около 1,4.

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

-*разрешение* (*RS*) между пиками примесей D и C должно быть не менее 1,5;

- *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками примеси E и тримебутина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси E не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 50,35 мг тримебутина малеата C22H29NO5·C4H4O4.

**Хранение.** В защищённом от света месте.