**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тримебутина малеат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Тримебутин, таблетки** |  |  |
| **Trimebutini maleatis tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тримебутина малеат, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тримебутина малеата C22H29NO5·C4H4O4.

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

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

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

**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.* ПФБ—ПФА 1:4.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г тримебутина малеата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*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 для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца тримебутина для проверки пригодности системы, содержащего примеси D и E, растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь В: 3,4,5-триметоксибензойная кислота, CAS 118-41-2.

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 эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| 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 | 78→65 | 22→35 |
| 6,5–15 | 65→60 | 35→40 |
| 15–35 | 60 | 40 |
| 35–45 | 60→78 | 40→22 |
| 45–50 | 78 | 22 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей 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 0,17; примесь В – около 0,7; примесь E – около 0,97; примесь D – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

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

-*отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси E и тримебутина должно быть не менее 2.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси В *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* тримебутина должен быть не более 2;

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

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножают на 0,65.

Содержание любой примесив препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙100∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тримебутина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E - не более 0,6 %;

- примесь B - не более 0,5 %;

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

- сумма примесей - не более 2,0 %.

Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики, площадь которых менее площади основного пика 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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, приготовленного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тримебутина малеата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца тримебутина малеата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, раствор охлаждают до комнатной температуры 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.

Хроматографируют раствор стандартного образца тримебутина малеата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тримебутина малеата:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* тримебутина должен быть не более 2;

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

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

Содержание тримебутина малеата C22H29NO5·C4H4O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙20∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙1∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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