**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Триметазидина дигидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Триметазидин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Trimetazidini dihydrochloridi, tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат триметазидина дигидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением, таблетки с модифицированным высвобождением). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl.

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленные.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор рН 6,8; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 1 ч, 2 ч, 8 ч. |

*Фосфатный буферный раствор рН 6,8.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 27,22 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 250,0 мл полученного раствора, прибавляют 118 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М, доводят значение pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,80±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 1, 2 и 8 ч отбирают 15,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации триметазидина дигидрохлорида около 0,07 мг/мл. В каждом сосуде для растворения восполняют объём, прибавляя по 15,0 мл среды растворения.

*Раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, растворяют в фосфатном буферном растворе рН 6,8 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 6,8 до метки.

*Раствор сравнения*. Фосфатный буферный раствор рН 6,8.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 и 300 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества (*Хn*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}=\frac{(А\_{1}^{270} – А\_{1}^{300})∙a\_{0}∙P∙F∙500∙2}{(А\_{0}^{270}-А\_{0}^{300})∙L∙100∙10}∙\left(\frac{500}{500-15}\right)^{n-1}=$$

$$=\frac{(А\_{1}^{270} – А\_{1}^{300})∙a\_{0}∙P∙F}{(А\_{0}^{270}-А\_{0}^{300})∙L}∙1,031^{n-1}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$А\_{1}^{270}$$ | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 270 нм; |
|  | $$А\_{0}^{270}$$ | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида при длине волны 270 нм; |
|  | $$А\_{1}^{300}$$ | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 300 нм; |
|  | $$А\_{0}^{300}$$ | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида при длине волны 300 нм; |
|  | $$a\_{0}$$ | **–** | навеска стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, мг; |
|  | $$L$$ | **–** | заявленное количество триметазидина дигидрохлорида в одной таблетке; |
|  | $$F$$ | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | $$P$$ | **–** | содержание триметазидина дигидрохлорида в стандартном образце триметазидина дигидрохлорида, %; |
|  | $n$ | **–** | порядковый номер временной точки. |

Через 1 ч в раствор должно перейти от 25 % до 45 %, через 2 ч – от 43 % до 63 %, через 8 ч – не менее 80 % от заявленного количества триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор натрия гептансульфоната.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,5 г натрия гептансульфоната моногидрата, прибавляют 50 мл воды, 3,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор натрия гептансульфоната—ацетонитрил—метанол—вода 30:100:400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг триметазидина дигидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, встряхивают при 300 об/мин в течение 20 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (А)*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мг 2,3,4-триметоксибензальдегида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (А).

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу объёмом 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика триметазидина.  |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Триметазидина дигидрохлорид – около 14 минут; 2,3,4-триметоксибензальдегид – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками 2,3,4-триметоксибензальдегида и триметазидина должно быть не менее 9,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (Б):

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику триметазидина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

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

$$X\_{i}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙20∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика триметазидина на хроматограмме раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (Б); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, мг; |
|  | *а* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание триметазидина дигидрохлорида в стандартном образце триметазидина дигидрохлорида, %; |
|  | G | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание триметазидина дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более  2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают одну таблетку, прибавляют 15 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до концентрации триметазидина дигидрохлорида около 0,14 мг/мл.

*Раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, прибавляют 15 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида:

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

− *фактор асимметрии* пика (*As*) триметазидина должен быть не более 2,0;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику триметазидина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HClв одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙25∙10∙1}{S\_{0}∙L∙1∙25∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика триметазидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика триметазидина на хроматограмме раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание триметазидина дигидрохлорида в стандартном образце триметазидина дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество триметазидина дигидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор разведения испытуемого раствора.  |

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (А):

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

− *фактор асимметрии* пика (*As*) триметазидина должен быть не более 2,0;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику триметазидина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HClв одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика триметазидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика триметазидина на хроматограмме раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида (А); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, мг; |
|  | *а1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание триметазидина дигидрохлорида в стандартном образце триметазидина дигидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество триметазидина дигидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Хранение. В защищённом от света месте.