**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Триметазидина дигидрохлорид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Триметазидин, капсулы** |  |  |
| **Trimetazidini dihydrochloridi, capsulae** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат триметазидина дигидрохлорид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит 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 «Капсулы».

**Подлинность**

*1.**Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида в области от 200 до 380 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

*2. 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).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации триметазидина дигидрохлорида около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения*. Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 4,6 г натрия октансульфоната и 3,3 г аммония дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,6±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 280:720.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг триметазидина дигидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В коническую колбу вместимостью 25 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую 50 мг триметазидина дигидрохлорида, прибавляют 5 мл воды, 0,2 мл водорода пероксида и 0,1 мл аммиака раствора концентрированного 25 %, перемешивают, термостатируют при температуре 50 °С в течение 1  часа и охлаждают до комнатной температуры. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл;  |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика триметазидина.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Времена удерживания соединений.* Триметазидин – около 14 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*Rs*) между пиками примеси с относительным временем удерживания 0,8 и триметазидина должно быть не менее 1,5;

– *разрешение* (*Rs*) между пиками примеси с относительным временем удерживания 1,15 и триметазидина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) триметазидина должен быть не более 1,5;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику триметазидина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика триметазидина должно быть не более 10,0 % (6 определений).

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

*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 трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одной капсулыпомещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М 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 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до ожидаемой концентрации триметазидина дигидрохлорида около 0,02 мг/мл.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца триметазидина дигидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

**

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 310:690.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца триметазидина дигидрохлорида, растворяют в воде 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 ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца триметазидина дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Времена удерживания соединений.* Триметазидин – около 7 мин.

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

– *фактор асимметрии* *пика* (*As*) триметазидина должен быть не более 1,5;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику триметазидина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

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

Содержание триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | – | содержание триметазидина дигидрохлорида в стандартном образце триметазидина дигидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание триметазидина дигидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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