МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тримеперидина гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Тримеперидин, таблетки** |  |  |
| **Trimeperidini hydrochloridi tabulettae** |  | **Взамен ФС 42-3681-98** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 92,4 % и не более 107,6 % от заявленного количества тримеперидина гидрохлорида C17H25NO2HCl.

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

**Подлинность**

*1.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Спектр поглощения испытуемого растворав области длин волн от 247 до 270 нм должен иметь максимумы при 251 нм, 257 нм и 262 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг тримеперидина гидрохлорида, прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают в течение 3 мин и фильтруют.

*2. Качественная реакция*. Кнавеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 25 мг тримеперидина гидрохлорида, прибавляют 5 мл хлороформа, встряхивают в течение 3 мин и фильтруют. К 0,5 мл формальдегида раствора в серной кислоте осторожно по стенкам пробирки приливают 0,5 мл полученного раствора. На границе соприкосновения двух растворов должно образоваться красное кольцо.

*3. Качественная реакция*. Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 75 мг тримеперидина гидрохлорида, встряхивают с 8 мл воды и фильтруют. К 3 мл полученного фильтрата прибавляют 5 капель пикриновой кислоты насыщенный раствор; должен выпасть жёлтый осадок.

*4. Качественная реакция*. Фильтрат, полученный в предыдущем испытании должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество тримеперидина гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 0,69 г натрия ацетата тригидрата в 400 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 5,70±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 14,4 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 450 мл буферного раствора и прибавляют 550 мл ацетонитрила.

*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 средой растворения до ожидаемой концентрации тримеперидина гидрохлорида около 0,05 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца тримеперидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 257 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика тримеперидина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца тримеперидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида:

*- фактор асимметрии пика (AS)* тримеперидина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

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

Количество тримеперидина гидрохлорида C17H25NO2HCl, перешедшее в раствор в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙F∙500·2}{S\_{0}∙L·20·50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙F}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тримеперидина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика тримеперидина на хроматограмме раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание тримеперидина гидрохлорида в стандартном образце тримеперидина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество тримеперидина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества тримеперидина гидрохлорида C17H25NO2HCl.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля. Пластинку активируют при температуре от 100±3 °C в течение 40 мин.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—ацетон—бутанол—этилацетат 0,75:2:4:14.

*Испытуемый раствор.* Кнавеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 40 мг тримеперидина гидрохлорида, прибавляют 4 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 3 мин, охлаждают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца тримеперидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, прибавляют 70 мл спирта 96 %, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В коническую колбу помещают0,1 г стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, прибавляют 5 мл калия гидроксида раствора спиртового 5 % и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5 мл воды, перемешивают и переносят в делительную воронку. Колбу обмывают тремя порциями воды по 5 мл и 5 мл хлороформа, сливая в ту же делительную воронку, и экстрагируют в течение 3 мин. Используют нижний (хлороформный) слой. Для приготовления раствора допускается использовать субстанцию тримеперидина гидрохлорида.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг), 5 мкл и 2 мкл раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида (0,5 мкг и 0,2 мкг) и 10 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом Драгендорфа модифицированным и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, содержащего 0,2 мкг тримеперидина гидрохлорида, должна быть чётко видна зона адсорбции действующего вещества.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны быть чётко видны две зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, содержащего 0,5 мкг тримеперидина гидрохлорида (не более 0,5 %).

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают одну таблетку, прибавляют 40 мл воды, перемешивают до полного диспергирования, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят спиртом 96 % до концентрации тримеперидина гидрохлорида около 0,25 мг/мл.

В делительную воронку помещают 1,0 мл полученного раствора, 3,5 мл фталатного буферного раствора рН 4,4, 0,5 мл метилового оранжевого раствора 0,1 %, перемешивают и экстрагируют дважды порциями хлороформа по 5 мл, объединяя хлороформные извлечения в мерной колбе вместимостью 25 мл, и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют смесь хлороформ**—**спирт 96 % 1:1,5.

Содержание тримеперидина гидрохлорида C17H25NO2HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙100∙1∙25}{A\_{0}∙L∙100∙1∙25}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание тримеперидина гидрохлорида в стандартном образце тримеперидина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тримеперидина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг тримеперидина гидрохлорида, прибавляют 40 мл воды, встряхивают в течение 5 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В делительную воронку помещают 1,0 мл полученного раствора, 3,5 мл фталатного буферного раствора рН 4,4, 0,5 мл метилового оранжевого раствора 0,1 %, перемешивают и экстрагируют дважды порциями хлороформа по 5 мл, объединяя хлороформные извлечения в мерной колбе вместимостью 25 мл, и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки

*Раствор стандартного образца тримеперидина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образцатримеперидина гидрохлорида, прибавляют 40 мл воды, перемешивают до растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В делительную воронку помещают 1,0 мл полученного раствора, 3,5 мл фталатного буферного раствора рН 4,4, 0,5 мл метилового оранжевого раствора 0,1 %, перемешивают и экстрагируют дважды порциями хлороформа по 5 мл, объединяя хлороформные извлечения в мерной колбе вместимостью 25 мл, и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют смесь хлороформ**—**спирт 96 % 1:1,5.

Содержание тримеперидина гидрохлорида C17H25NO2HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙25}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙1∙25}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца тримеперидина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тримеперидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тримеперидина гидрохлорида в стандартном образце тримеперидина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тримеперидина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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