МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мельдоний дигидрат** |  | **ФС.2.1.0128** |
| **Мельдоний** |  |  |
| **Meldonium dihydricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0128.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C6H14N2O2·2H2O | М.м. 182,22 |
| [86426-17-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-(2,2,2-Триметилгидразин-2-ий-1-ил)пропаноат дигидрат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % мельдония С6Н14N2O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Бесцветные или белые кристаллы, белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом.

\*Очень гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле и в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца мельдония дигидрата.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 50 мг субстанции в 3 мл воды, прибавляют 1 мл реактива Драгендорфа и перемешивают; должен образоваться осадок оранжевого цвета.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 85 до 90 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**рН раствора.** От 7,5 до 8,3 для субстанции, предназначенной для приготовления лекарственных препаратов для парентерального применения; от 7,5 до 9,0 для субстанции, предназначенной для приготовления препаратов для перорального применения (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Гептафтормасляная кислота—вода для хроматографии 1:999.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Гептафтормасляная кислота—метанол 1:999.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца каждой из примесей A, B, C, D, E и F, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь А: триметиламмония бромид [2840-24-6].

Примесь В: 1,1,1-триметилгидразин-1-ия бромид [34810-18-9].

Примесь С: 1,1,1-триметил-2-(3-метокси-3-оксопропил)гидразин-1-ия бромид [106966-25-0].

Примесь D: 1,1,1-триметил-2-(3-оксо-3-этоксипропил)гидразин-1-ия бромид [76144-84-8].

Примесь Е: 1,1,1-триметил-2-[3-оксо-3-(пропан-2-илокси)пропил]гидразин-1-ия бромид [1093122-25-8].

Примесь F: 1,1-диметил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ий-3-олат [60250-35-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 3,0 × 150 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,2 мл/мин; |
| Детектор | квадрупольный тандемный масс-спектрометрический (МС/МС); |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 90 → 65 | 10 → 35 |
| 7–12 | 65 → 40 | 35 → 60 |
| 12–18 | 40 → 25 | 60 → 75 |
| 18–19 | 25 → 90 | 75 → 10 |
| 19–25 | 90 | 10 |

*Условия МС/МС*

|  |  |
| --- | --- |
| Тип ионизации | электроспрей (ESI); |
| Режим электрораспыления | положительный (ESI+); |
| Рабочий режим | мониторинг реакций заданных ионов (MRM); |
| Режим сканирования | 50–300 m/z |
| Температура источников ионов | 110 °С; |
| Температура испарения | 220 °С; |
| Напряжение:  | на конусе | 15 В; |
| на капилляре | 3,00 кВ; |
| Газ столкновения (CID) | аргон; |
| Давление газа столкновений (CID) | 3,0∙10–3 мбар. |

*Переходы сканирования масс и энергии столкновений*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Компонент | Переходы сканирования масс,Да | Энергия столкновений,эВ |
| Примесь F | 115,19 → 71,92 | 19 |
| Примесь B | 74,99 → 59,04 | 15 |
| Примесь А | 59,97 → 44,98 | 18 |
| Мельдоний | 147,0 → 59,0 | 18 |
| Примесь C | 161,19 → 59,00 | 23 |
| Примесь D | 175,19 → 58,07 | 23 |
| Примесь E | 189,26 → 58,01 | 22 |

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Мельдоний – 1 (около 9 мин); примесь F – около 0,7; примесь В – около 0,8; примесь А – около 0,9; примесь С – около 1,5; примесь D – около 1,8; примесь Е – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения А:

*- отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10, для каждого из пиков примеси В и примеси F – не менее 50, для пика примеси С – не менее 200, для каждого из пиков примеси D и примеси E – не менее 1000;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков А, В, С, D и Е должно быть не более 10,0 % (6 введений).

Содержание каждой идентифицируемой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле (1):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100} ,$$ | (1) |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца соответствующей примеси, мг. |

Содержание любой другой примесив субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле (2):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙1·1·100}{S\_{0}∙50∙20},$$ | (2) |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из неидентифицированных примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси A, B, C, D, E, F – не более 0,15 % каждой;

- любая другая единичная примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Вода**. Не менее 19,7 % и не более 21,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,5 г субстанции в 25 мл воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

**Сульфаты**. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). Для определения используют 10 мл раствора, полученного в испытании «Хлориды».

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1/2.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции 100 мг/мл, а затем разводят его в 100 раз водой для ЛАЛ-теста.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции в 40 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,1 мл 0,5 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в голубовато-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М хлорной кислоты соответствует 14,62 мг мельдония С6Н14N2O2.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.