**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тримебутина малеат** |  | **ФС.2.1.0494** |
| **Тримебутин** |  |  |
| **Trimebutini maleas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H29NO5·C4H4O4 | М.м. 503,54 |
| [34140-59-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(2*RS*)-2-(Диметиламино)-2-фенилбутил](3,4,5-триметоксибензоата) (2*Z*)-бут-2-ендиоат (1:1).

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,5 % тримебутина малеата C22H29NO5·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в ацетонитриле, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в воде и спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 тримебутина малеата.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 131 до 135 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 100 мл ацетона, обработанный ультразвуком, 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).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3,6 г натрия дигидрофосфата безводного в 900 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Растворяют 0,24 г натрия дигидрофосфата безводного в 180 мл воды, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 2,5, доводят объём раствора водой до 200 мл и прибавляют 50 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор примеси C.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг примеси C, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца тримебутина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси D и E, растворяют в 1 мл раствора примеси C.

Примечание

Примесь C: метил(3,4,5-триметоксибензоат) [1916-07-0].

Примесь D: [(1*RS*)-1-[(диметиламино)метил]-1-фенилпропил](3,4,5-триметоксибензоат) [92414-09-0].

Примесь E: [(2*RS*)-2-(метиламино)-2-фенилбутил](3,4,5-триметоксибензоат) [84333-59-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| 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 |
| 35–40 | 60 → 78 | 40 → 22 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Тримебутин – 1 (около 12 мин); малеиновая кислота – около 0,17; примесь E – около 0,9; примесь D – около 1,3; примесь C – около 1,4.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей C, D и E используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу тримебутина для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

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

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси E и тримебутина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси E не должна более чем в 6 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика тримебутина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пик малеиновой кислоты и пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 50,35 мг тримебутина малеата C22H29NO5·C4H4O4.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.