МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Триметазидина дигидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0498** |
| **Триметазидин** |  |  |
| **Trimetazidini dihydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C14H22N2O3·2HCl | М.м. 339,26 |
| [13171-25-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-[(2,3,4-Триметоксифенил)метил]пиперазина дигидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко или очень легко растворим в воде, умеренно или мало растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. Качественная реакция.* Раствор 25 мг субстанции в 5 мл воды должен давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 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 выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**

*1. Примесь G.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—спирт 96 % 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор пиперазина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 22,6 мг пиперазина гексагидрата (около 10 мг пиперазина [110-85-0]), растворяют в метаноле 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 метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора пиперазина и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (0,1 мг), раствора пиперазина (0,1 мкг пиперазина) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,05 мкг пиперазина). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают йодплатината реактивом и просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции пиперазина.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции пиперазина, по совокупности интенсивности окраски и величины не должна превышать зону адсорбции пиперазина на хроматограмме раствора пиперазина (не более 0,1 %).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,87 г натрия гептансульфоната в воде и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,00. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 357:643.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца триметазидина для проверки пригодности хроматографической системы, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: 1-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]пиперазин [52146-35-7].

Примесь В: 1,4-бис[(2,3,4-триметоксифенил)метил]пиперазин [1257-19 – 8].

Примесь С: 2,3,4-триметоксибензальдегид [2103-57-3].

Примесь D: (2,3,4-триметоксифенил)метанол [71989-96-3].

Примесь E: 1-[(2,4,5-триметоксифенил)метил]пиперазин [356083-64-2].

Примесь F: 1-[(2,4,6-триметоксифенил)метил]пиперазин [754147-91-6].

Примесь H: этил{4-[(2,3,4-триметоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилат} [53531-01-4].

Примесь I: 1-метил-4-[(2,3,4-триметоксифенил)метил]пиперазин [93152-26-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–50 | 95 → 75 | 5 → 25 |
| 0–52 | 75 → 95 | 25 → 5 |

Приводят колонку в состояние равновесия при исходных условиях в течение не менее 1 часа.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Триметазидин – 1 (около 25 мин), примесь D – около 0,2; примесь C – около 0,4; примесь H – около 0,6; примесь A – около 0,9; примесь I – около 0,9; примесь E – около 0,95; примесь F – около 1,4; примесь B – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Е и триметазидина должно быть не менее 3,0.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты:примесь В – 0,55; примесь С – 0,37; примесь F – 0,71.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, C, D, E, F, H и I не должна превышать площадь пика триметазидина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика триметазидина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2%).

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 2,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 100–105 °С и остаточном давлении 15 кПа.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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 0,12 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды, прибавляют 1 мл азотной кислоты концентрированной и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,96 мг триметазидина дигидрохлорида C14H22N2O3·2HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.