**Пирибедил ФС**

**Пирибедил**

**Piribedilum Вводится впервые**

2-{4-[(2H-1,3-Бензодиоксол-5-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиримидин



|  |  |
| --- | --- |
| C16H18N4O2 | М.м. 298,34 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % пирибедила C16H18N4O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим или мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра (Приложение).

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в ацетонитриле (для растворения субстанции в ацетонитриле допускается обработка ультразвуком не более 1 мин) в области длин волн от 190 до 400 нм должен иметь максимумы при 198 нм, 245 нм, 288 ни и минимумы при 219 нм и 268 нм. В качестве раствора сравнения используют ацетонитрил.

**Температура плавления.** От 96 до 99°С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию высушивают под вакуумом при температуре 80 °С в течение 3 ч.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 400:100.

*Модифицирующий реактив.* Смешивают 1 мл водорода пероксида, 9 мл муравьиной кислоты и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химических стакан помещают 2,3 г калия дигидрофосфата, 1,01 г натрия гептансульфоната, растворяют в 950 мл воды и доводят рН раствора калия гидроксида раствором 1 % или фосфорной кислоты раствором 0,05 М до 4,6±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40,0 мг субстанции, растворяют в 10 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков примесей.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мг стандартного образца буспирона примеси А (пирибедила примесь А) и около 20,0 мг пиперанилового спирта (пирибедила примесь В), растворяют в 5 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФБ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в 5 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,2 мл модифицирующего реактива и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч, доводят объем раствора ПФА до метки. Полученный раствор центрифугируют при 4000 об./мин в течение 10 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 2-(Пиперазин-1-ил)пиримидин, CAS 20980-22-7;

примесь В: (2*H*-1,3-Бензодиоксол-5-ил)метанол, CAS 495-76-1;

примесь С: 1-[(2*H*-1,3-Бензодиоксол-5-ил)метил]-4-(пиримидин-2-ил)-λ5-пиперазин-1-ий-1-олат, CAS 53954-71-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 81 | 19 |
| 15–43 | 81→46 | 19→54 |
| 43–48 | 46 | 54 |
| 48–49 | 46→81 | 54→19 |
| 49–60 | 81 | 19 |

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

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для идентификации пиков примесей используется для идентификации пиков примесей А и В; хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используется для идентификации пика примеси С.

Относительное время удерживания соединений. Пирибедил – 1 (около 12,5 мин), примесь А – около 0,18; примесь В – около 0,31; примесь  С – около 0,64.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пирибедила должно быть не менее 20.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками пирибедила и примесью С должно быть не менее 8,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

– относительное стандартное отклонение площади пика пирибедила должно быть не более 5 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,75; примесь  В – 3,95; примесь С – 1,55.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A, B и С не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя в качестве индикаторного электрода – стеклянный, в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 14,915 мг пирибедила C16H18N4O2.

**Хранение**. В защищенном от света месте.

Приложение.