|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пирибедил, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Пирибедил, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Piribedilum, tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пирибедил, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества пирибедила C16H18N4O2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пирибедила на хроматограмме раствора стандартного образца пирибедила (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество пирибедила, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 2, 4, 8 и 16 ч. |

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,98 г калия ацетата, растворяют в 700 мл воды, доводят значение pH фосфорной кислотой концентрированной до 5,80±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 2, 4, 8 и 16 ч отбирают 20,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл фильтрата и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разбавляют средой растворения до ожидаемой концентрации пирибедила около 0,025 мг/мл.

После каждого отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца пирибедила.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пирибедила помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 140 мл среды растворения, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пирибедила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца пирибедила:

– *фактор асимметрии пика (AS)* пирибедила должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика пирибедила должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

Концентрацию пирибедила в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл (*Cn*) вычисляют по формуле:



Количество пирибедила, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества (*Хn*) с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика пирибедила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика пирибедила на хроматограмме раствора стандартного образца пирибедила; |
|  | *a*0 | **–** | навеска субстанции пирибедила, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пиберидила в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание пирибедила в стандартном образце пирибедила, %; |
|  | *n* | **–** | порядковый номер временной точки. |

Через 2 ч в раствор должно перейти от 20 % до 40 %, через 4 ч – от 40 % до 64 %, через 8 ч – от 64 % до 90 %, через 16 ч – не менее 90 % от заявленного количества пирибедила C16H18N4O2.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Приготовление см. испытание «Растворение».

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг пирибедила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ацетонитрила, энергично встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки. Смесь перемешивают в течение 1 ч и фильтруют.

*Стандартный раствор.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пирибедила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор пиперазинопиримидина.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мг пиперазинопиримидина, прибавляют 200 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции пирибедила, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2,0 мл раствора пиперазинопиримидина и доводят объём растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного вещества. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пирибедил – 1 (около 27 мин); пиперазинопиримидин – около 0,17.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пиперазинопиримидина и пирибедила должно быть не менее 10.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии пика (AS)* пирибедила должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика пирибедила должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

Содержание каждой из примесей в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пирибедила на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска субстанции пирибедила, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пирибедила в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание пирибедила в стандартном образце пирибедила, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь не более 0,2 %;

– сумма примесей не более 1,0 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг пирибедила, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ацетонитрила, энергично встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки. Смесь перемешивают в течение 1 ч и фильтруют.

*Раствор стандартного образца пирибедила.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пирибедила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца пирибедила и испытуемый раствор.

Содержание пирибедила C16H18N4O2 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика пирибедила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика пирибедила на хроматограмме раствора стандартного образца пирибедила; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска субстанции пирибедила, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пирибедила в стандартном образце пирибедила, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пирибедила в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.