**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Пипемидовая кислота тригидрат ФС**

**Пипемидовая кислота**

**Acidum pipemidicum trihydricum Вводится впервые**

|  |
| --- |
| 5-Оксо-2-(пиперазин-1-ил)-8-этил-5,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновая кислота тригидрат |
|  |
| C14H17N5O3∙3H2O | М.м. 357,36  |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % пипемидовой кислоты C14H17N5O3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Жёлтый или светло-жёлтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в уксусной кислоте, очень мало растворим в воде и метиленхлориде, практически нерастворим в спирте 96 %.

\*Растворяется в разведённых растворах кислот и щелочей.

**Подлинность**. *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 спектру стандартного образца пипемидовой кислоты тригидрата.

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

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 5,7 г лимонной кислоты и 1,7 г натрия декансульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—раствор А 200:200:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в 10 мл ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мг этилпарагидроксибензоата, растворяют в 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика пипемидовой кислоты. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Пипемидовая кислота – 1 (около 15 мин), этилпарагидроксибензоат – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками этилпарагидроксибензоата и пипемидовой кислоты должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не менее 14 % и не более 16 % (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 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В химический стакан помещают 0,25 г испытуемой субстанции. Медленно прибавляют 2,7 мл серной кислоты концентрированной, 3,3 мл азотной кислоты концентрированной и 2,0 мл водорода пероксида. После прибавления каждого реактива выдерживают пробу до окончания видимой реакции. Переносят смесь в выдерживающий высокое давление флакон из фторополимера или кварцевого стекла.

*Стандартный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 0,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинца (ОФС «Тяжёлые металлы»).

*Раствор для проверки пригодности системы.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, прибавляя к субстанции дополнительно 0,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинца (ОФС «Тяжёлые металлы»).

*Контрольный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 0,5 мл воды очищенной.

Флаконы со стандартным раствором, раствором для проверки пригодности системы и контрольным раствором закрывают и помещают в лабораторную микроволновую печь. Проводят разложение с использованием подходящей программы. Охлаждают до комнатной температуры и осторожно открывают флаконы. К содержимому каждого флакона прибавляют 2,0 мл водорода пероксида. Снова закрывают и проводят повторное разложение в микроволновой печи. Охлаждают до комнатной температуры перед открытием. Осторожно разводят содержимое каждого флакона водой и количественно переносят в мерные колбы вместимостью 25 мл. Доводят рН растворов до 3,0-4,0 аммиака раствором концентрированным 32 % и аммиака раствором 10 % с использованием подходящей индикаторной бумаги, охлаждая на ледяной бане. Доводят объёмы растворов водой до 40 мл, прибавляют по 2,0 мл буферного раствора рН 3,5 и 1,2 мл тиоацетамидного реактива, перемешивают, доводят объёмы растворов водой до 50 мл и выдерживают в течение 2 мин.

Медленно и с одинаковой скоростью фильтруют растворы через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм и сравнивают пятна на фильтрах.

*Пригодность системы:*

- пятно, полученное после фильтрования стандартного раствора имеет коричневую окраску по сравнению с пятном полученным после фильтрования контрольного раствора;

- пятно, полученное после фильтрования раствора для проверки пригодности системы, окрашено не менее, чем пятно, полученное после фильтрования стандартного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования стандартного раствора.

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

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

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

Около 0,24 г (точная навеска) субстанции растворяют 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 30,33 мг пипемидовой кислоты C14H17N5O3..

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

\*Приводиться для информации.