МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пинаверия бромид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Пинаверия бромид, таблетки** |  |  |
| **Pinaverii bromidi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пинаверия бромид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пинаверия бромида C26H41Br2NO4.

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

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пинаверия на хроматограмме раствора стандартного образца пинаверия бромида (раздел «Родственные примеси»).

*2.* *Качественная реакция*. В пробирку помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,1 г пинаверия бромида, прибавляют 8 мл воды, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество пинаверия бромида, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации пинаверия бромида около 0,056 мг/мл.

*Раствор стандартного образца пинаверия бромида.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 14 мг (точная навеска) стандартного образца пинаверия бромида, прибавляют 200 мл хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, нагревают на водяной бане в течение 15 мин, перемешивают до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пинаверия бромида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 243 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество пинаверия бромида C26H41Br2NO4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества пинаверия бромида (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P}{A\_{0}∙L∙500}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙1,8}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца пинаверия бромида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пинаверия бромида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание пинаверия бромида в стандартном образце пинаверия бромида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пинаверия бромида в одной таблетке, мг. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества пинаверия бромида C26H41Br2NO4.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 9,53 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят pH раствора триэтиламином до 5,30±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Буферный раствор—ацетонитрил 450:550.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,6 г пинаверия бромида, прибавляют 60 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 17,5±2,5 мин, прибавляют 60 мл метанола и перемешивают в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и центрифугируют при 2000 об/мин в течение 5 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца пинаверия бромида (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 60 мг (точная навеска) стандартного образца пинаверия бромида, растворяют в 12 мл смеси метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 1:1 и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца пинаверия бромида (Б).* В мерную колбувместимостью 100 мл помещают 0,2 мл раствора стандартного образца пинаверия бромида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг стандартного образца примеси 5, растворяют в 60 мл смеси метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 1:1 и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 10,0 мл раствора стандартного образца пинаверия бромида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца пинаверия бромида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1: (2-бром-4,5-диметоксифенил)метанол, CAS 54370-00-2.

Примесь 5: 4-[(2-бром-4,5-диметоксибензил)метил]-4-{2-[2-(6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этокси]этил}морфолиния бромид, CAS 1235355-01-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный, для хроматографии 3,5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 234 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания пика пинаверия. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца пинаверия бромида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Пинаверий – 1 (около 7,5 мин); бромид-анион – около 0,17; примесь 1 – около 0,34.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пинаверия должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 5 и пинаверия должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме раствора стандартного образца пинаверия бромида (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика пинаверия должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 1 умножают на 0,36.

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙50∙10∙0,2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙20∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пинаверия на хроматограмме раствора стандартного образца пинаверия бромида (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца пинаверия бромида, мг; |
|  | *P* | − | содержание пинаверия бромида в стандартном образце пинаверия бромида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пинаверия бромида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,25 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пик бромид-аниона и примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца пинаверия бромида (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пинаверия бромида (А):

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* пинаверия должен быть не менее 0,8 и не более 3,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пинаверия должно быть не более 0,7  % (6 введений);

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

Содержание пинаверия бромида C26H41Br2NO4 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙50∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10∙20∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».