**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пинаверия бромид** |  | **ФС** |
| **Пинаверия бромид** |  |  |
| **Pinaverii bromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-[(2-Бром-4,5-диметоксифенил)метил]-4-{2-[2-(6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)этокси]этил}морфолин-4-ия бромид |
|  |
| C26H41Br2NO4 | М.м. 591,4 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пинаверия бромида C26H41Br2NO4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень легко растворим в метаноле, легко растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в циклогексане.

**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 пинаверия бромида.

**Угол вращения.** От − 7,5° до − 6,0° (1 % раствор субстанции в натрия гидроксида растворе 0,1 М ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси**

***1. Примесь 4.*** Не более 0,1 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. В центрифужную пробирку помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции и растворяют в 20 мл воды, обрабатывая ультразвуком в течение 5 мин, и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляют 2,0 мл циклогексана, перемешивают в течение 1 мин и центрифугируют при 4500 об/мин в течение 10 мин. Для определения используют органический слой.

*Раствор стандартного образца примеси 4.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси 4, растворяют в циклогексане 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 циклогексаном до метки.

Примечание

Примесь 4: 4-{2-[2-(6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)этокси]этил}морфолин, CAS 38284-47-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,32 мм покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 1,0 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий; |
| Деление потока | 1:50; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкм; |
| Температура | колонка |  | 250 °C; |
|  | инжектор |  | 280 °C; |
|  | детектор |  | 350 °C. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси 4 и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Примесь 4 – около 3,4 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси 4:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 4 должно быть не менее 50,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси 4 должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 4 должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пик примеси 4, должна составлять не менее 50000 теоретических тарелок.

Содержание примеси 4 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси 4 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 4 на хроматограмме раствора стандартного образца примеси 4; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси 4, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси 4 в стандартном образце примеси 4, %. |

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,88 г натрия лаурилсульфата и 0,68 г тетрабутиламмония гидросульфата в 800 мл воды, прибавляют 20 мл серной кислоты раствора 9,8 % и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 10 % до 3,30±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Буферный раствор—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленными.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 2 мг стандартного образца примеси 1 и стандартного образца примеси 3, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в стандартном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленными.

Примечание

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

Примесь 2: 1-бром-4,5-диметокси-2-{[(пропан-2-ил)окси]метил}бензол.

Примесь 3: (2-бром-4,5-диметоксибензил)-{2-[2-(2-бром-4,5-диметоксибензилокси)этокси]этил}[2-{2-(6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)этокси]этил}амин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика пинаверия. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пинаверий – 1 (около 15 мин); бромид-анион – около 0,07; примесь 1 – около 0,14; примесь 2 – около 0,4; примесь 3 – около 1,35.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пинаверия должно быть не менее 100,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* пинаверия должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пинаверия должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пинаверия, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,54; примесь 2 – 0,55; примесь 3 –0,80.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пик бромид-аниона и пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,01 %).

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 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 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 субстанции, 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.

Растворяют около 0,55 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты ледяной и прибавляют 10 мл ртути(II) ацетата раствор 5 %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 59,14 мг пинаверия бромида C26H41Br2NO4.

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