МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пирибедил** |  | **ФС.2.1.0616** |
| **Пирибедил** |  |  |
| **Piribedilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C16H18N4O2 | М.м. 298,34 |
| [3605-01-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра фармакопейного стандартного образца пирибедила (Приложение А).

*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 нм и минимумы при 219 нм и 268 нм. В качестве раствора сравнения используют ацетонитрил.

ИСПЫТАНИЯ

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

**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 объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,3 г калия дигидрофосфата, и 1,01 г натрия гептансульфоната в 950 мл воды и доводят значение рН калия гидроксида раствором 1 % или фосфорной кислоты раствором 0,05 М до 4,6. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают полученный раствор 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 объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём 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 объём 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 объём 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 спирта пиперонилового (пирибедила примесь В), растворяют в 5 мл ПФБ, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФБ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 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.

Примечание.

Примесь А: 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин [20980-22-7].

Примесь В: (2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)метанол [495-76-1].

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

*Хроматографические условия*

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

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 идентификации пиков примесей, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, 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 введений).

*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 пика пирибедила на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика пирибедила 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 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) 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 с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции 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 защищённом от света месте.

Приложение А

**Рисунок спектра фармакопейного стандартного образца пирибедила** 