**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Пиридостигмина бромид ФС**

**Пиридостигмина бромид**

**Pyridostigmini bromidum Вводится впервые**

3-[(Диметилкарбамоил)окси]-1-метилпиридин-1-ий бромид



|  |  |
| --- | --- |
| C9H13BrN2O2 | М.м. 261,12 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % пиридостигмина бромида C9H13BrN2O2 в пересчете на сухое вещество**.**

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Гигроскопичен, расплывается на воздухе.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, очень легко или легко растворим в спирте 96 %.

**Подлинность**

*1.* *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 пиридостигмина бромида.

*2.**Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 270 нм и минимум при 240 нм. В качестве раствора сравнения используют воду.

*3.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на бромиды (Б) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность.** К 40 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют несколько капель метилового красного раствора 0,05 % и делят полученный раствор на две равные части. К первой части прибавляют 0,2 мл натрия гидроксида раствора 0,02 М; раствор становится желтым. Ко второй части прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,02 М; раствор становится красным.

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

*Буферный раствор*. Растворяют 4,33 г натрия лаурилсульфата в воде, доводят значение рН до 2,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ при нагревании до 40 °С, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 4 мг стандартного образца пиридостигмина бромида, около 4 мг стандартного образца пиридостигмина примеси А и около 4 мг стандартного образца пиридостигмина примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 млраствора сравнения и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (пиридин-3-ил)(диметилкарбамат), CAS 51581-32-9.

Примесь В: 3-гидрокси-1-метилпиридин-1-ий бромид, CAS 31034-86-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5-10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика пиридостигмина. |

*Относительное время удерживания соединений*. Пиридостигмин – 1 (около 32 мин); примесь В – около 0,7; примесь А – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой из примесей A и B не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %) и не более одного из пиков примесей A и B может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (более 0,2 %);

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать 0,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, 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.

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида 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 26,11 мг C9H13ВгN2О2.

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

\*Приводится для информации.