МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пилокарпина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0157** |
| **Пилокарпин** |  |  |
| **Pilocarpini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0157.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C11H16N2O2·HCl | М.м. 244,72 |
| [54-71-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*S*,4*R*)-4-[(1-Метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-3-этилоксолан-2-она гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % пилокарпина гидрохлорида C11H16N2O2·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия хлоридом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца пилокарпина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От +89 до +93 в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 2,50 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора**. От 3,5 до 4,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,679 г тетрабутиламмония дигидрофосфата в 600 мл воды и доводят значение pH аммиака раствором разведённым 3,4 % до 7,7, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 55:60:885.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца пилокарпина нитрата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь A, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации примеси В.* К 5 мл испытуемого раствора прибавляют0,1 мл аммиака раствора и нагревают на водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения раствор помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Образуется в основном пилокарпиновая кислота (примесь В).

Примечание

Примесь А (изопилокарпин): (3*R*,4*R*)-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-3-этилоксолан-2-он [531-35-1].

Примесь В (пилокарпиновая кислота): (2*S*,3*R*)-4-гидрокси-3-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-2-этилбутановая кислота [28406-15-7].

Примесь С (изопилокарпиновая кислота): (2*R*,3*R*)-4-гидрокси-3-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-2-этилбутановая кислота [34350-99-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (1) (сверхчистый), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Порядок выхода пиков*: примесь В, примесь С, примесь А, пилокарпин.

*Время удерживания* пилокарпина – около 20 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и пилокарпина должно быть не менее 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- сумма площадей пиков примесей А и В не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

- сумма площадей пиков (кроме примесей А и В) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,2 %).

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

**Железо.** Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 2). Растворяют 0,5 г субстанции в 10 мл воды, используя эталонный раствор из 5 мл железа стандартного раствора 1 мкг/мл и 5 мл воды.

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

**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 0,2 г (точная навеска) субстанции в 50 мл смеси уксусного ангидрида и безводной уксусной кислоты в соотношении 7:3 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода окраски в сине-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,47 мгпилокарпина гидрохлоридаC11H16N2O2·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.