МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиридостигмина бромид** |  | **ФС.2.1.0617** |
| **Пиридостигмина бромид** |  |  |
| **Pyridostigmini bromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C9H13BrN2O2 | М.м. 261,12 |
| [101-26-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,5-Бис(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ола гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % пиридостигмина бромида C9H13BrN2O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен, расплывается на воздухе.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и спирте 96 %.

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 спектру фармакопейного стандартного образца пиридостигмина бромида.

*2.**Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 270 нм и минимум при 240 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 100 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 быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность.** 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 должен окраситься в жёлтый цвет. Ко второй части прибавляют 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,02 М; раствор должен окраситься в красный цвет.

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

*Буферный раствор*. Растворяют 4,33 г натрия лаурилсульфата в воде и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ при нагревании до температуры 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*. Готовят раствор фармакопейного стандартного образца пиридостигмина бромида, фармакопейного стандартного образца примеси А и фармакопейного стандартного образца примеси В в ПФ с концентрацией каждого компонента 2 мкг/мл.

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

Примечание

Примесь А: (пиридин-3-ил)(диметилкарбамат) [51581-32-9].

Примесь В: 3-гидрокси-1-метилпиридин-1-ий бромид [31034-86-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 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. |

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

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A и B не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика пиридостигмина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %). Площадь только одного пика примесей А и В может превышать площадь пика пиридостигмина на хроматограмме раствора сравнения (0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика пиридостигмина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5-кратную площадь пика пиридостигмина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пик бромид-иона и 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 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 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 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 0,15 г (точная навеска) субстанции в 5 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, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.