**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФС.0.0.0000 | |
| **ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД** | |
| *Pilocarpini hydrochloridum* | |
| Pilocarpine hydrochloride | |
|  | |
| C11H16N2O2·HCl | *M*r 244,7 |
| [54-71-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Cодержание:* от 99,0 % до 101,0 % в пересчёте на сухую субстанцию.

СВОЙСТВА

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

Гигроскопичен*.*

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

**Температура плавления.** Около 203 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*Первая идентификация: А, Б, Г.*

*Вторая идентификация: В, Г, Д.*

А. **Удельное вращение** (см. раздел *Испытания*).

Б. **ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.

*Испытуемый образец*: диски из *калия хлорида*.

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *пилокарпина гидрохлорида.*

*Требование*: инфракрасный спектр поглощения испытуемого образца должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца *пилокарпина гидрохлорида.*

В. **Тонкослойная хроматография** *(ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.

*Испытуемый раствор*. 10 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 2 мл.

*Раствор сравнения*. 10 мг фармакопейного стандартного образца *пилокарпина гидрохлорида* растворяют в *метаноле* и доводят объём раствора тем же растворителем до 2 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка со слоем силикагеля*;

- *подвижная фаза (ПФ):* *аммиака раствор концентрированный*– м*етанол*– *метиленхлорид* (1:14:85 *об/об/об*);

- *реактив для детектирования:* *калия* *йодовисмутата раствор разведённый;*

- *наносимый объём пробы*: 2 мкл;

- *пробег фронта подвижной фазы*: более 15 см;

- *высушивание*: при температуре 100–105 °С в течение 10 мин и охлаждают;

- *детектирование*: опрыскивание *калия* *йодовисмутата раствором разведённым.*

*Требование*: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, соответствующая ей по величине и окраске.

Г. **Качественная реакция.** Испытуемый образец даёт характерную реакцию А на хлориды *(ОФС «Общие реакции на подлинность»).*

Д. **Качественная реакция.** 10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды*,прибавляют 50 мкл *серной кислоты разведённой 16 % (м/м),* 1 мл водорода пероксида раствора разведённого, 50 мкл раствора 50 г/л калия дихромата и 1 мл хлороформа. Смесь энергично встряхивают; хлороформный слой должен окраситься в сине-фиолетовый цвет.

ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 2,50 г испытуемого образца растворяют *в воде, свободной от углерода диоксида*, и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

**Прозрачность раствора** *(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).* Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность раствора** *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).* Окраска раствора S, не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y7.

**рН** *(ОФС «Ионометрия», метод 3).* От 3,5 до 4,5. Определение проводят с использованием раствора S.

**Удельное оптическое вращение** *(ОФС «Оптическое вращение»).* От +89 до +93 в пересчёте на сухую субстанцию. Определение проводят с использованием раствора S.

**Родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*.

*Испытуемый раствор.* 0,100 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 5,0 мл испытуемого раствора доводят *водой* до объёма 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 20,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* К 5 мл испытуемого раствора прибавляют 0,1 мл а*ммиака раствора*, нагревают на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и доводят *водой* до объёма 25 мл. 3 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 25 мл. Образуется в основном пилокарпиновая кислота (примесь B).

*Раствор для определения разрешения.* 5,0 мг фармакопейного стандартного образца *пилокарпина нитрата для проверки пригодности хроматографической системы* (содержит примесь A) растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Примечание

Примесь A (изопилокарпин): (3*R*,4*R*)-3-этил-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]дигидрофуран-2(3*H*)-он.

Примесь B (пилокарпиновая кислота): (2*S*,3*R*)-2-этил-3-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бутановая кислота.

Примесь C (изопилокарпиновая кислота): (2*R*,3*R*)-2-этил-3-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бутановая кислота.

*Условия хроматографирования:*

*- колонка*: длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии (1) (сверхчистым)* с размером частиц 5 мкм;

- *подвижная фаза:* смешивают 55 объёмов *метанола*, 60 объёмов *ацетонитрила* и 885 объёмов раствора 0,679 г/л *тетрабутиламмония дигидрофосфата*, рН которого предварительно доводят *аммиака раствором разведённым* *3,4 %* до 7,7;

*- скорость подвижной фазы:* 1,2 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический, длина волны 220 нм;

- *вводимый объём пробы*: по 20 мкл;

- *время хроматографирования*: должно в 2 раза превышать время удерживания пилокарпина.

*Порядок выхода пиков*: примесь B, примесь C, примесь A, пилокарпин.

*Время удерживания:* пилокарпин – около 20 мин.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор для определения разрешения):

- *разрешение (RS)*: не менее 1,6 между пиками примеси A и пилокарпина.

*Пределы содержания примесей:*

- *примесь A*: не более чем 2-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1 %);

- *сумма примесей A и B:* не более чем 3-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1,5 %);

- *сумма примесей, кроме примесей A и B:* не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,5 %);

- *неучитываемый предел:* 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %).

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»)*.

**Железо** *(ОФС «Железо», метод 2)*. Не более 10 ppm. Определение проводят с использованием раствора S. Для приготовления эталонного раствора используют 5 мл *железа стандартного раствора 1 мкг/мл* и 5 мл *воды*.

**Потеря в массе при высушивании** (*ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1*). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола** *(ОФС «Сульфатная зола»)*. Не более 0,1 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Микробиологическая чистота**. Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Титриметрия *(ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).*

0,200 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *этанола* *96 %* и прибавляют 5 мл *хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М*. Титруют *0,1 М раствором натрия гидроксида*. Конечную точку титрования определяют потенциометрически *(ОФС «Потенциометрическое титрование»).* Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 24,47 мгпилокарпина гидрохлоридаC11H16N2O2·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.