

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

CLORHIDRATO DE PILOCARPINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 119046)

Clorhidrato de (3*S*-cis)-3-etildihidro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2(3*H*)-furanona.

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

P. Mol.: 244,72

Descripción: polvo cristalino blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,0 % (determinaciones efectuadas: 9; desviación estándar: 0,06).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 2 horas.

Rango de fusión: 200,0 – 201,9 °C (promedio de 6 determinaciones).

Realizado sobre la sustancia previamente secada al vacío sobre gel de sílice, durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado a 188 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100.

pH: 3,9 (promedio de 6 determinaciones).

Determinado en una solución de 50 mg/ml en agua libre de dióxido de carbono.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904, software Tiamo 2.3.

Electrodo combinado: unitrode, Metrohm 6.0258.010.

Rotación óptica específica: $[\alpha]_{25\text{ °C}}$ D = + 89,7° (determinaciones efectuadas: 8, desviación estándar: 0,45).

Concentración de la solución: 20 mg/ml.

Disolvente: agua.

Equipo: Polarímetro Anton Paar, modelo MCP 300.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,035 mg/ml.

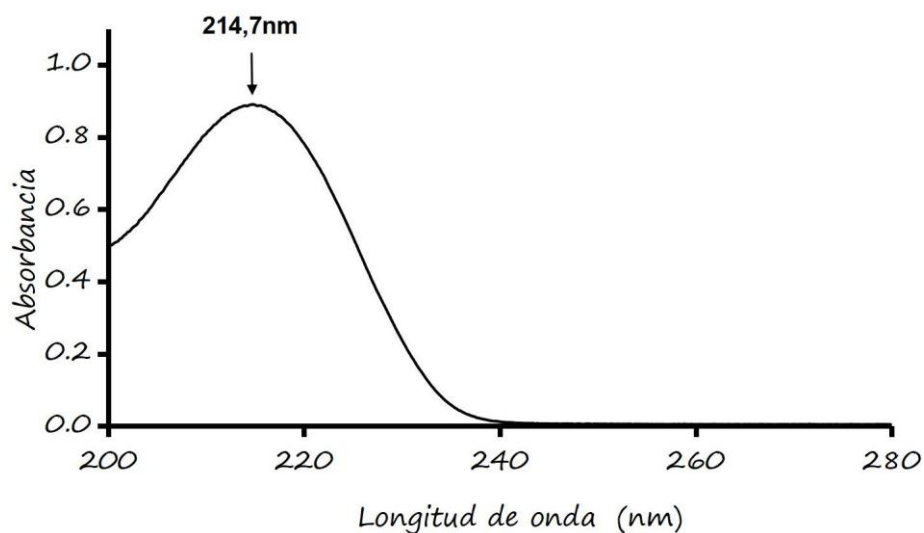
Disolvente: agua.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 200 y 280 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

λ : 214,7 nm.

A = 0,833 (determinaciones efectuadas: 11; desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó inmediatamente después de su preparación.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Restek C18; longitud: 15,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μm .

Longitud de onda: 220 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución de pH 7,7 - metanol - acetonitrilo (88,5:5,5: 6).

Solución de pH 7,7: pesar aproximadamente 0,697 g de fosfato diácido de tetrabutilamonio, disolver en 800 ml de agua, ajustar a pH 7,7 con amoníaco diluido y llevar a 1000 ml con el mismo solvente.

Disolvente: agua.

Flujo: 1,2 ml/minuto.

Muestra: Clorhidrato de Pilocarpina.

Concentración de la muestra: ~ 1 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

Testigo: Nitrato de Pilocarpina para aptitud del sistema CRS, Farmacopea Europea, Lote 1.2 (contiene impureza A).

-Impureza A: (3*R*, 4*R*)-3-etil-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]dihidrofuran-2(3*H*)-ona (isopilocarpina).

Preparación de la solución resolución: pesar exactamente alrededor de 1 mg de Nitrato de Pilocarpina para aptitud del sistema CRS, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar.

Solución degradada de Pilocarpina (impureza B + Pilocarpina).

-Impureza B: ácido (2*S*, 3*R*)-2-etil-3-(hidroximetil)-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)butanoico (ácido pilocárpico).

Preparación de la solución de degradado: pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, agregar 0,1 ml de amoníaco concentrado y calentar en baño de agua en ebullición durante 30 minutos. Dejar enfriar y completar a volumen con agua. Transferir 3 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con agua.

Solución de referencia: solución diluida de Clorhidrato de Pilocarpina.

Concentración: ~ 0,005 mg/ml de Clorhidrato de Pilocarpina.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 5 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y homogeneizar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, completar a volumen con agua y homogeneizar.

Volumen de inyección de todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 13.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 9.

Resultado: se detecta la presencia de dieciseis impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	3,7	0,010
Impureza desconocida	4,8	0,015
Impureza desconocida	5,2	0,005
Impureza desconocida	5,5	0,001

Impureza desconocida	6,3	0,021
Impureza desconocida	6,6	0,034
Impureza desconocida	7,0	0,003
Impureza desconocida	7,5	0,002
Impureza desconocida	8,3	0,002
Impureza desconocida	9,2	0,001
Impureza B	9,6	nd
Impureza desconocida	12,4	0,005
Impureza desconocida	16,4	0,002
Impureza A	18,6	0,314
Clorhidrato de Pilocarpina	20,5	pico principal
Impureza desconocida	35,0	0,008
Impureza desconocida	37,9	0,009
Impureza desconocida	42,6	0,041

nd: no detectada.

Impurezas totales estimadas: 0,45 %.

Valoración: 99,6 %; calculado sobre la sustancia secada (determinaciones efectuadas: 8; coeficiente de variación: 0,19 %).

Método: titulación potenciométrica con solución de hidróxido de sodio 0,1 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente del patrón primario: 50 ml de una mezcla de agua y solución de ácido clorhídrico 0,01 N (45 + 5).

Disolvente de la muestra: 55 ml de una mezcla de etanol y solución de ácido clorhídrico 0,01 N (50 + 5).

Preparación de la muestra: se pesan exactamente alrededor de 195 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, se agregan 50 ml de etanol y luego 5 ml de solución de ácido clorhídrico 0,01 N. Se agita aproximadamente durante 2 minutos y se titula.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904, software Tiamo 2.3.

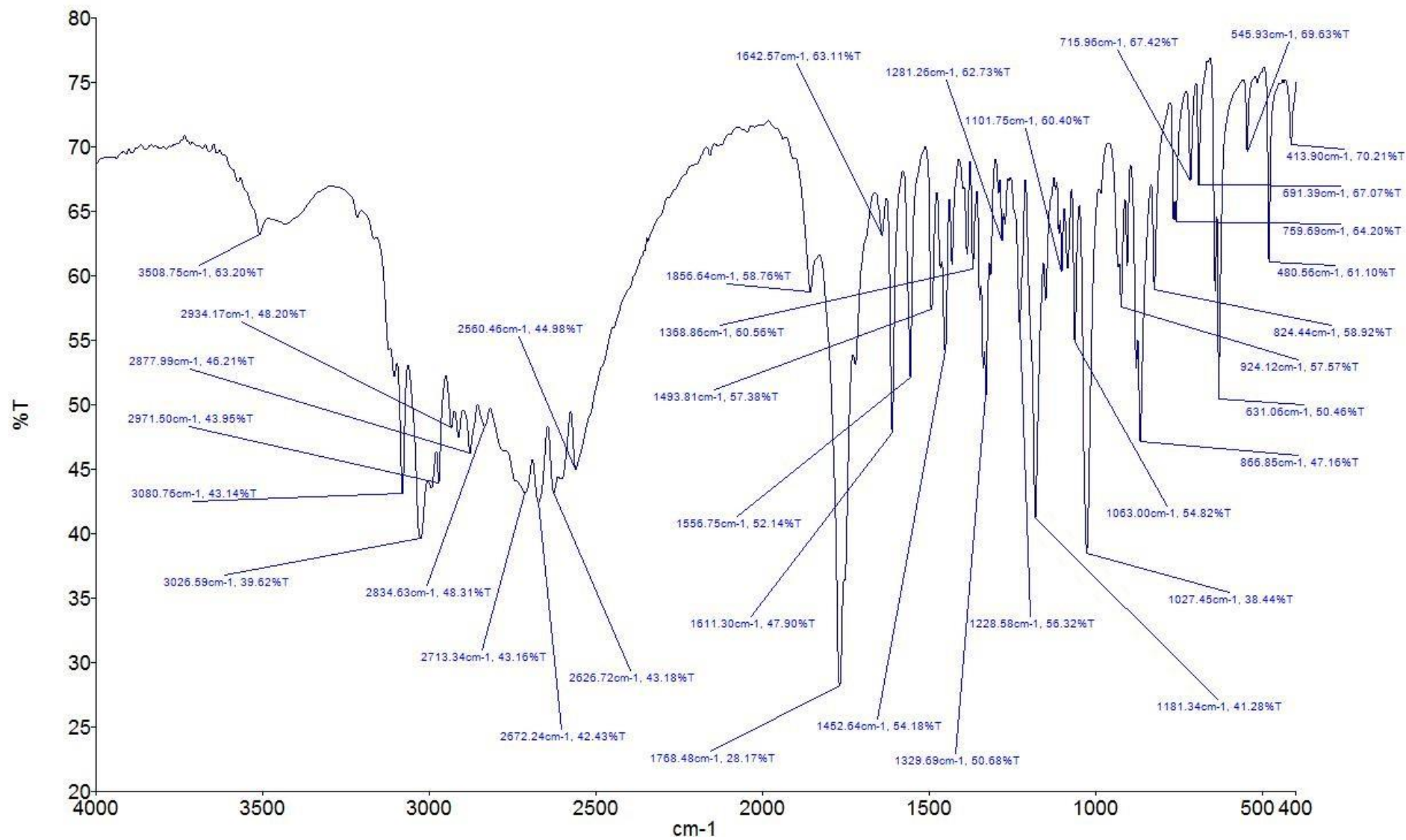
Electrodo combinado: unitrode, Metrohm 6.0258.010.

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

NOTA: SUSTANCIA HIGROSCÓPICA. ANTES DE USAR SECAR A 105 °C DURANTE 2 HORAS.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a 5 °C ± 3 °C y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Clorhidrato de Pilocarpina está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



Clorhidrato de Pilocarpina – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina