

Розробка та валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення для розчинів пілокарпіну гідрохлориду аптечного виготовлення

О.А.Євтіфеева, К.І.Проскуріна, В.А.Георгіянц

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Проведено розробку аналітичної методики спектрофотометричного кількісного визначення ізотонічних розчинів пілокарпіну гідрохлориду аптечного виготовлення. Проведено валідацію запропонованих аналітичних методик згідно з вимогами Державної Фармакопеї України за валідаційними характеристиками: специфічність, робастність, стабільність у часі, лінійність, правильність, збіжність та відтворюваність у двох різних лабораторіях. Одержані експериментальні дані свідчать, що методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в аптечних умовах.

Ключові слова: фармацевтичний аналіз, валідація аналітичної методики, розчин аптечного виготовлення, пілокарпіну гідрохлорид.

ВСТУП

Серед екстемпоральних лікарських препаратів особливе місце займають лікарські форми з вмістом пілокарпіну гідрохлориду. Пілокарпін — найбільш відомий препарат, який широко використовується при лікуванні глаукоми. Незважаючи на те, що вперше використання пілокарпіну для зниження внутрішньоочного тиску у вигляді крапель було запропоновано у 1877 р. [17], цей препарат і на даний час характеризується достатньо великим попитом у клінічній практиці. Розчини пілокарпіну гідрохлориду 1%, 2%, 4%, 6% виготовляються в аптеках про запас [4].

Молекула пілокарпіну включає два цикли: імідазолу і 4,5-дигідрофуранону (фурано-

вий цикл лактонного характеру). Наявність алкільного замісника (метил) при першому атомі азоту та наявність «піридинового» азоту у третьому положенні обумовлює слабкі основні властивості ($pK_b=7,15$). Таким чином, його сіль з мінеральною кислотою хлористоводневою піддається гідролізу з утворенням кисло-го середовища розчину. Наявність лактонного циклу обумовлює здатність до гідролітичного розкладання, тобто в лужному середовищі йде його розкриття з одночасною ізомерією речовини [3].

Описані в літературі методи контролю якості лікарських форм на основі пілокарпіну гідрохлориду обумовлені наявністю в його структурі молекули кислоти хлористоводневої, що дозволяє проводити кількісне визначення лікарських форм об'ємними методами аналізу: титрування у неводних розчинниках [2, 3, 5, 15], алкаліметричне [1, 3, 13, 15], аргентометричне [13, 15], меркуриметричне [15], а також йодометричне [15]. Хімічна будова молекули дозволяє проводити кількісне визначення лікарських форм фізико-хімічними методами: фотоколориметричне визначення на основі гідроксамо-вої реакції [3] та спектрофотометричне, оскільки

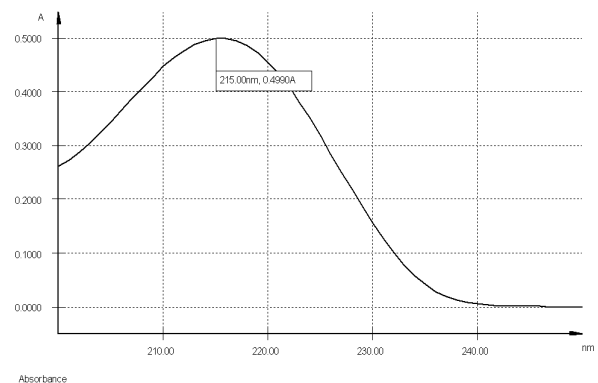


Рис. 1. Спектр поглинання пілокарпіну гідрохлориду.

ки він має характерний спектр поглинання в ІЧ та УФ областях спектра [15].

Згідно із сучасними вимогами до контролю якості лікарських засобів аналітичні методи повинні характеризуватись високою експресністю, більш високою точністю, чутливістю та специфічністю. Такими властивостями найбільш володіють фізико-хімічні методи. Враховуючи те, що дослідження проводяться для лікарської форми екстемпорального виготовлення, методика повинна працювати в аптечних умовах.

Метою дослідження була розробка та валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення для розчинів пілокарпіну гідрохлориду аптечного виготовлення.

На початку експерименту провели дослідження спектра поглинання в ультрафіолетовій області пілокарпіну гідрохлориду в розчині хлористоводневої кислоти 0,01 М концентрації (рис. 1).

Отримані дані свідчать, що пілокарпіну гідрохлорид характеризується максимумом поглинання при довжині хвилі 215 нм $A_{1\text{см}}^{1\%} = 223,7$. Передбачається, що при додаванні розчину кислоти хлористоводневої відбувається стабілізація молекули пілокарпіну гідрохлориду, що є необхідною умовою спектрофотометричного визначення.

Враховуючи все вище зазначене, була розроблена спектрофотометрична методика кількісного визначення пілокарпіну гідрохлориду.

Було теоретично прогнозовано невизначеність пробопідготовки Δ_{sp} з використанням максимальної невизначеності зважування наважки, аликвоти малого об'єму, доведення до об'єму в мірній колбі, яка рекомендована ДФУ [12]. Отримані дані для 1% та 2% розчинів представлені в табл. 7. Повна невизначеність пробопідготовки становить: $\Delta_{\text{sp}, 1\%} = 1,09\%$, $\Delta_{\text{sp}, 2\%} = 1,08\%$. Отримані дані невизначеності пробопідготовки для розчинів концентрації 4% та 6% значно перевищують граничну невизначеність. Таким чином, валідацію методики проводили для розчинів 1% та 2% концентрацій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для проведення досліджень використовували субстанцію пілокарпіну гідрохлориду виробництва Souretech Quimica LTD, серії №05CD04, яка відповідає вимогам BP 98, USP 24, ДФУ.

Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги AB 204 S/A METTLER TOLEDO, рН-метр РВ-11, фірми «Sartorius AG» (Німеччина), спектрофотометр «SPECORD 200», спектрофотометр 46 «Ломо».

Для експерименту були виготовлені лікарські форми 1% та 2% розчинів пілокарпіну гідрохлориду, враховуючи правила аптечної технології, за прописом:

пілокарпіну гідрохлориду 1,0 г; 2,0 г;
натрію хлориду 0,68 г; 0,46 г;
води до 100 мл.

Методика кількісного визначення пілокарпіну гідрохлориду у 1% розчині: 1,0 мл розчину пілокарпіну гідрохлориду 1% поміщають у мірну колбу 50 мл, доводять водою Р до мітки (розчин А). 5 мл розчину А поміщають у мірну колбу 50 мл, доводять 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки.

Методика кількісного визначення пілокарпіну гідрохлориду у 2% розчині: 1,0 мл розчину пілокарпіну гідрохлориду 2% поміщають у мірну колбу 100 мл, доводять водою Р до мітки (розчин А). 5 мл розчину А поміщають у мірну колбу 50 мл, доводять 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки.

Розчин порівняння: 0,02 г (точна наважка) пілокарпіну гідрохлориду РСО поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл і додають 70 мл ізотонічного розчину, перемішують до повного розчинення пілокарпіну гідрохлориду, доводять об'єм ізотонічним розчином до мітки. 1,0 мл розчину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки. Далі проводять вимірювання оптичної густини розчину.

Приготування модельних-робочих розчинів. Точну наважку пілокарпіну гідрохлориду (m, г) поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали точну наважку натрію хлориду відповідно до пропису та доводили водою Р до 100,0 мл.

Для кожного з розчинів, які досліджуються, тобто 1% та 2%, готували п'ять модельних розчинів з точними наважками таких концентрацій: 80%, 90%, 100%, 110% і 120% відповідно до вмісту в лікарській формі.

Розчин плацебо (blank). 0,9 точну наважку натрію хлориду поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл та доводили 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки.

Кількісне визначення пілокарпіну гідрохлориду спектрофотометричним методом стандарту проводили за допомогою вимірювання при 215 нм (обрана аналітична хвиля) оптич-

них густин розчину випробуваного зразка (A_1) і розчину порівняння (A_{st}) з концентрацією C_{st} . Розрахунок концентрації C_x аналізованого компонента проводили за формулою [11]:

$$X = \frac{A_i \times C_{st} \times b \times 100}{A_{st} \times a}, \text{ де}$$

A_i — оптична густина випробуваного розчину;

A_{st} — оптична густина стандартного розчину;

C_{st} — концентрація розчину стандартного зразка (г/мл);

b — розведення (мл);

a — аліквота (мл).

Вимірювання оптичних густин випробуваного розчину і розчину порівняння проводили з використанням кювети завдовжки 1 см при температурі $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ за одних і тих самих умов з мінімальним інтервалом у часі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діапазон застосування методики. При проведенні спектрофотометричного кількісного визначення пілокарпіну гідрохлориду було обрано діапазон застосування методики від 80% до 120%, враховуючи вміст пілокарпіну гідрохлориду й вимоги АНД у випадку 1,0% розчину $\pm 6\%$ та у випадку 2,0% розчину $\pm 5\%$ [16].

Розрахунок критеріїв прийнятності методики проводили відповідно до вимог ДФУ [12], враховуючи стандартизовану процедуру проведення валідації [7]: максимально допустимої повної невизначеності — $\max \Delta_{As\ 1\%} = 1,92\%$, $\max \Delta_{As\ 2\%} = 1,60\%$; максимальної систематичної похибки — $\max \delta_{1\%} = 0,6144\%$, $\max \delta_{2\%} = 0,5120\%$; критичне значення остаточного стандартного відхилення $RSD_0^{1\%} = 1,0842$, $RSD_0^{2\%} = 0,9035$; критичне значення індексу кореляції $R_c^{1\%} = 0,9973$, $R_c^{2\%} = 0,9981$; критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності — $a_{1\%} = 3,07$, $a_{2\%} = 2,56$.

Підтвердження специфічності вміщує доказ того, що відносна системна похибка (δ_{noise} , %), яка вноситься допоміжними речовинами у визначення речовини, що аналізується, є не значимою у порівнянні з максимально допустимою невизначеністю аналізу (Δ_{As} , %) [8]. Для того, щоб визначити вплив плацебо, паралельно провели вимірювання оптичної густини (A_{blank}) розчину плацебо три рази з вийманням кювети та оптичної густини (A_{st}) розчину порівняння у номінальній концентрації. Було знайдено середнє значення оптичної густини розчину плацебо: $A_{blank} = 0,0013$ та значення оптичної густини розчину порівняння $A_{st} = 0,476$.

Відносну систематичну похибку, що вноситься допоміжними речовинами, розраховували за формулою: $\delta_{noise} (\%) = \frac{100 \times A_{blank}}{A_{st}} = 0,273$. За отриманими даними нерівності [8]: у випадку 1% розчину $\delta_{noise} \leq 0,033 \times B = 0,033 \times 6 = 0,198$ та у випадку 2% розчину $\delta_{noise} \leq 0,033 \times B = 0,033 \times 5 = 0,165$ не виконуються. Таким чином, вимірювання проводили по відношенню до розчину плацебо.

На стадії розробки аналітичної методики згідно зі статтею ДФУ «Валідація аналітичних методик» необхідно перевірити її робастність, тобто стійкість методики до малих змін умов проведення експерименту: стабільність аналітичних розчинів у часі та вплив рН на коливання оптичної густини.

Вивчення залежності оптичної густини від часу протягом обраного інтервалу: через 15, 30, 45 та 60 хв. [6]. Для отриманих величин оптичної густини розраховували середнє відносне стандартне відхилення (RSD_v , %) та відносний довірчий інтервал (Δ_v , %), який не повинен перевищувати значення максимальної систематичної похибки. Виходячи з отриманих даних (табл. 1), випробувані розчини та розчини

ТАБЛИЦЯ 1

Результати дослідження стабільності розчинів пілокарпіну гідрохлориду розробленої методики

Модельний розчин	Термін дослідження стабільності nt, хв. (A_i^*)					Середнє	RSDt, %	Δ_t , %	max δ , %
	0	15	30	45	60				
Розчин порівняння									
Порівняння	0,4763	0,4767	0,4763	0,4763	0,4770	0,4765	0,0625	0,1333	
1% розчин									
Випробуваний	0,4753	0,4766	0,4756	0,4756	0,4773	0,4761	0,1757	0,3745	0,61
2% розчин									
Випробуваний	0,4766	0,4773	0,4766	0,4776	0,4776	0,4772	0,1059	0,2258	0,51

Примітка: * — значення оптичної густини є середнім 3 вимірів розчину.

ТАБЛИЦЯ 2

Результати дослідження впливу рН середовища на поглинання оптичної густини аналітичними розчинами.

№ модельного розчину	Оптичні густини A_s^* ($A_{st}=0,476$)			середнє	SrрН	RSDрН, %	Δ рН, %	max δ , %
	випробування 1: +1 крп. 0,01 М НСl	випробування 2: без додавання	випробування 3: +1 крп. 0,01 М NaOH					
розчин 1%								
1	0,4247	0,4277	0,4273	0,4266	0,0016	0,1644	0,48	0,61
2	0,4740	0,4770	0,4747	0,4752	0,0016	0,1575	0,46	
3	0,5160	0,5187	0,5173	0,5173	0,0013	0,1333	0,39	
розчин 2%								
1	0,4280	0,4293	0,4303	0,4292	0,0012	0,1171	0,34	0,51
2	0,4750	0,4767	0,4760	0,4759	0,0008	0,0839	0,24	
3	0,5133	0,5123	0,5133	0,5130	0,0006	0,0577	0,17	

Примітка: * – значення оптичної густини є середнім з вимірів розчину.

порівняння 1% та 2% концентрації характеризуються стабільністю.

Для вивчення впливу рН середовища штучно створювали коливання рН $\pm 10\%$ [9]. Аналітичні розчини мають кисле середовище – рН=2, тому інтервал відхилень складає 1,8-2,2 рН. В експерименті виявили, що вплив коливань не вносить змін до величин оптичної густини та не перевищує максимальну невизначеність методики для 1% та 2% розчинів (табл. 2).

Дослідження лінійності аналітичної методики проводили на 5 модельних лікарських формах з урахуванням рівномірного розкиду концентрацій 1% та 2% пілокарпіну гідрохлориду від номінального вмісту за прописом на всьому діапазоні застосування методики (80%, 90%, 100%, 110%, 120%) за схемою згідно з вимогами ДФУ [10]. Одержані результати для методики визначення розчину наведено в табл. 3. Побудову калібрувального графіку (рис. 2) проводили у нормалізованих координатах [8]. Одержані результати свідчать, що в нашому випадку виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методик підтверджується на всьому діапазоні концентрацій (80-120%).

Правильність та збіжність методики вивчали за результатами аналізу тих самих модельних розчинів. Результати вивчення правильності та збіжності для розчину 2%: відносне стандартне відхилення – 0,7874, відносний довірчий інтервал вмісту пілокарпіну гідрохлориду – 1,3868%, критичне значення для збіжності результатів – 1,60%, значима систематична похибка – 0,38% та її критичне значення – 0,51% не перевищують критеріїв прийнятності мето-

дики. Отримані результати визначення відповідають вимогам до параметрів правильності та збіжності.

Відтворюваність оцінювали шляхом проведення міжлабораторних досліджень. Розраховували середнє значення концентрації пілокарпіну гідрохлориду в лікарській формі за експериментальними даними двох лабораторій Z_{intra} , об'єднане відносне стандартне відхилення $RSD_{Z_{intra}}$, міжлабораторну систематичну погрішність $\delta_{Z_{intra}}$, відносний довірчий інтервал середнього значення Δ_{intra} . Результати статистичної обробки отриманих експериментальних даних наведено у табл. 5. Отримані дані стосовно 1% розчину показали, що методика коректна та відтворювана в різних лабораторіях. Валідаційні характеристики 2% розчину ($\delta_{Z_{intra}}=0,52 \geq 0,51$, $\Delta_{intra}=1,68 \geq 1,60\%$) перевищують критичні значення, тобто нерівність не виконується. Однак це можна пояснити більш

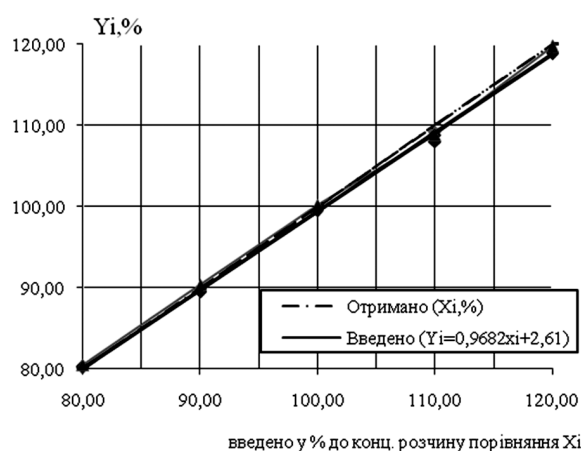


Рис. 2. Графік залежності об'єму титранту від концентрації пілокарпіну гідрохлориду у нормалізованих координатах.

ТАБЛИЦЯ 3

Розрахунок невизначеності пробопідготовки розробленої методики

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність (%)
Розчин порівняння		
1. Зважування на аналітичних вагах, г	mst	0,0002 / 0,2 г * 100 = 0,1
2. Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
3. Узяття аліквони піпеткою, мл	1,0	0,6
4. Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
Випробуваний розчин для 1% лікарської форми		
1. Зважування на аналітичних вагах, г	mst	0,0002 / 1,0 г * 100 = 0,02
2. Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
3. Узяття аліквони піпеткою, мл	1,0	0,6
4. Доведення до об'єму мірної колби, мл	50	0,17
5. Узяття аліквони піпеткою, мл	5,0	0,6
6. Доведення до об'єму мірної колби, мл	50	0,17
Повна невизначеність пробопідготовки:	$D_{sp} = \sqrt{(0,12 + 0,122 + 0,62 + 0,122 + 0,022 + 0,122 + 0,62 + 0,17^2 + 0,62 + 0,17^2)} = 1,09$	
Випробуваний розчин для 2% лікарської форми		
1. Зважування на аналітичних вагах, г	mst	0,0002 / 2,00 г * 100 = 0,01
2. Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
3. Узяття аліквони піпеткою, мл	1,0	0,6
4. Доведення до об'єму мірної колби, мл	100	0,12
5. Узяття аліквони піпеткою, мл	5,0	0,6
6. Доведення до об'єму мірної колби, мл	50	0,17
Повна невизначеність пробопідготовки:	$\Delta_{sp} = \sqrt{(0,12 + 0,122 + 0,62 + 0,122 + 0,012 + 0,122 + 0,62 + 0,17^2 + 0,62 + 0,17^2)} = 1,08$	

жорсткими допусками вмісту діючої речовини, що висуваються до розчину цієї концентрації наказом МОЗ №626 [16]. Потрібно відмітити, що за всіма іншими метрологічними характеристиками ця методика відповідає визначеним критеріям. Тобто за умови розширення допусків вмісту діючої речовини для цієї лікарської форми дана методика може бути коректно відтворена в умовах лабораторій з контролю якості лікарських засобів та аптек та дозволяє контролювати її якість відповідно до вимог ДФУ. На користь цього висновку свідчать результати прогнозу повної невизначеності цієї методики.

Для підтвердження відтворюваності методики в інших лабораторіях необхідно провести прогноз повної невизначеності методики, яка не повинна перевищувати максимально допустимі невизначеність результатів аналізу.

Розрахунок повної невизначеності проводили за формулою [11]: $\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{sp}^2 + \Delta_{FAO}^2)}$. Невизначеність пробопідготовки Δ_{sp} наведено вище. Невизначеність Δ_{FAO} , що прогнозується, кінцевої аналітичної операції, яка залежить від точності аналітичного методу, у випадку спектрофотометрії дорівнює 0,7% [8]. Ця величина характеризує ту невизначеність

кінцевої аналітичної операції, яка характерна на даний час для вітчизняних лабораторій з аналізу лікарських засобів [8].

Отже, повна невизначеність аналітичної методики для 1% розчину складає: $\Delta_{As} = \sqrt{(1,09^2 + 0,70^2)} = 1,30\% \leq \max \Delta_{As} = 1,92\%$, для 2% розчину:

$\Delta_{As} = \sqrt{(1,08^2 + 0,70^2)} = 1,29\% \leq \max \Delta_{As} = 1,60\%$ та не перевищує критичного значення, тобто методика даватиме коректні результати в інших лабораторіях (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано статистично обґрунтовану раціональну методику кількісного визначення розчинів пілокарпіну гідрохлориду 1% і 2%.

2. Здійснено процедуру валідації запропонованої методики кількісного визначення 1% і 2% розчинів пілокарпіну гідрохлориду за валідаційними характеристиками: робастність, лінійність, правильність, стабільність, прецизійність, збіжність, відтворюваність, невизначеність пробопідготовки. За отриманими даними зроблено висновок, що методика відповідає вимогам ДФУ, може бути коректно відтворена та придатною для використання в аптечних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Electronic version. — 2779 p.
2. The United States Pharmacopoeia, XXX — 2007. — Electronic version. — 3503 p
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 т. — 2-е изд. — М.: Высш. шк., 1993. — Т.1, 432 с.; Т.2, Специальная фармацевтическая химия. — Пятигорск, 1996. — 608 с.
4. Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптек / За ред. проф. О.І.Тихонова, проф. Т.Г. Ярних. — К.: МОЗ України, 2005. — 76 с.
5. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1080 с.
6. Государственная Фармакопея Украины в системе контроля качества экстенпоральных лекарственных средств / Терно И.С., Тихонов А.И., Гризодуб А.И., Ярних Т.Г., Георгиевский В.П. // Фармаком. — №2/3. — 2005. — С. 104-115.
7. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. — 2002. — № 3. — С. 42-50.
8. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // Фармаком. — 2006. — №1/2. — С. 35-44.
9. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Денисенко Н.В., Подпужников Ю.В. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. — 2004. — № 3. — С. 3-17.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІПЕГ, 2001. — 556 с.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — Доповнення 1. — Харків: РІПЕГ. — 2004. — 520 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — Доповнення 2. — Харків: РІПЕГ. — 2008. — 608 с.
13. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989. — 228 с.
14. Левин М.Б., Солонина А.В. Производственная деятельность аптек: проблемы и перспективы // Новая аптека. — 2002. — №1. — С. 13-16.
15. Методы анализа лекарств / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
16. Наказ МОЗ України №626 від 15.12.2004 р. (зі змінами та доповненнями) «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» // Юридичні аспекти фармації. — Х., 2006. — Т.3. — С. 49-59.
17. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Медикаментозное гипотензивное лечение глаукомы // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — №3(2) — С. 86-89.

О.А.Евтифеева, К.И.Проскурина, В.А.Георгиевичи. *Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения для растворов пилокарпина гидрохлорида аптечного изготовления. Харьков, Украина.*

Ключевые слова: фармацевтический анализ, валидация аналитической методики, раствор аптечного приготовления, пилокарпина гидрохлорид.

Проведена разработка аналитической методики спектрофотометричного количественного определения изотонических растворов пилокарпина гидрохлорида аптечного изготовления. Проведена валидация предложенной аналитической методики согласно требованиям Государственной Фармакопеи Украины по валидационным характеристикам: специфичность, робастность, стабильность во времени, линейность, правильность, сходство и воспроизводимость в двух разных лабораториях. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для использования в аптечных условиях.

O.A.Evtifeyeva, K.I.Proskurina, V.A.Georgiyants. *Development and validation of the analytical method of spectrophotometrical quantitative determination of the solutions of pilocarpine hydrochloride of manufacturing ex tempore. Kharkiv, Ukraine.*

Key words: pharmaceutical analysis, validation of analytical methodic, pharmacy made solution, pilocarpine hydrochloride.

The development of the analytical method of spectrophotometrical quantitative determination of the isotonic solutions of pilocarpine hydrochloride of manufacturing ex tempore has been carried out. According to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine on the validation characteristics, such as: specificity, robustness, stability in the time, linearity, accuracy, repeatability and reproducibility in two different laboratories, the validation of the suggested analytical method has been carried out. Data give foundation that the method can be correctly reproduced and appropriate for further using in chemistry condition.

Надійшла до редакції 19.02.2009 р.