**Ипратропия бромид моногидрат ФС**

**Ипратропия бромид**

**Ipratropii bromidum monohydricus Вводится впервые**

(1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-{[(2*RS*)-3-Гидрокси-2-фенилпропаноил]окси}-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид, моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C20H30BrNO3·H2O | М.м. 430,4 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % ипратропия бромида C20H30BrNO3 в пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, растворим в воде, умеренно или мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность**. *1. ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ипратропия бромида.

*2. ТСХ*. На хроматограмме *испытуемого раствора* основная зона адсорбции по положению, величине и интенсивности окраски должна соответствовать зоне адсорбции ипратропия бромида на хроматограмме *раствора стандартного образца* (испытание «Родственные примеси», примесь A.).

*3. Качественная реакция*. К 5 мл 1 % раствора субстанции в воде прибавляют 2 мл 8,5 % раствора гидроксида натрия. Не должен образовываться осадок.

*4. Качественная реакция*. К 1 мг субстанции прибавляют 0,2 мл концентрированной азотной кислоты и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 10 мл ацетона, к раствору прибавляют 0,5 мл 3 % спиртового раствора гидроксида калия. Должна появиться фиолетовая окраска.

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

**Температура плавления**. От 228 до 236 °C (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 5,0 до 7,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**.

*1. Примесь A*. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Муравьиная кислота безводная–вода–спирт 96 %–метиленхлорид 1:3:18:18.

*Испытуемый раствор*. 20,0 мг субстанции растворяют в 1,0 мл метанола.

*Раствор стандартного образца*. 20,0 мг стандартного образца ипратропия бромида растворяют в 1,0 мл метанола.

*Раствор для проверки хроматографической системы*. 20,0 мг стандартного образца метилатропина бромида растворяют в 1,0 мл *раствора стандартного образца*.

*Раствор сравнения*. 5,0 мг стандартного образца примеси A ипратропия бромида ((1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-гидрокси-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид; CAS 58005-18-8) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл *испытуемого раствора* (20 мкг ипратропия бромида), *раствора для проверки хроматографической системы* (по 20 мкг ипратропия бромида и метилатропина бромида) и *раствора сравнения*  (0,02 мкг примеси A). Пластинку с нанесенными пробами высушивают при температуре 60 °С в течение 15 мин и опрыскивают раствором йодвисмутата калия. Пластинку сушат на воздухе, опрыскивают 5 % раствором нитрита натрия и немедленно накрывают стеклянной пластинкой.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме *раствора для проверки хроматографической системы* видны две чётко разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примеси A*. На хроматограмме *испытуемого раствора* зона адсорбции, находящаяся на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме *раствора сравнения*, не должна превышать последнюю по совокупности величины интенсивности окраски (не более 0,1 %).

*2. Другие примеси*. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 12,4 г натрия дигидрофосфата дигидрата и 1,7 г тетрапропиламмония хлорида растворяют в 870 мл воды, доводят pH до 5,5 раствором 180 г/л динатрия гидрофосфата додекагидрата в воде и прибавляют 130 мл метанола.

*Испытуемый раствор*. Около 0,200 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в *ПФ* и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор стандартного образца*. Около 10,0 мг стандартного образца ипратропия бромида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в *ПФ* и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки хроматографической системы*. Около 5,0 мг стандартного образца ипратропия бромида и около 5,0 мг стандартного образца примеси B ипратропия бромида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание:

примесь B: (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-{[(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноил]окси}-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид (CAS 58073-59-9);

примесь C: (2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропановая кислота (CAS 552-63-6);

примесь D: 2-фенилпроп-2-еновая кислота (CAS 492-38-6);

примесь E: [(1*R*,3*r*,5*S*)-8-(пропан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил][(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат] (CAS 22235-81-0);

примесь F: (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-метил-8-(пропан-2-ил)-3-[(2-фенилпроп-2-еноил)окси]-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид (CAS 17812-46-3).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания основного пика  |

Хроматографируют *испытуемый раствор*, *раствор стандартного образца* и *раствор для проверки пригодности хроматографической системы*.

*Относительные времена удерживания*. ипратропий – 1 (около 4,9 мин); примесь C – около 0,7; примесь B – около 1,2; примесь D – около 1,8; примесь E – около 1,2; примесь F – около 5,1.

*Пригодность хроматографической системы*:

на *хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы*:

– *разрешение (R)* между пиками ипратропия и примеси B должно быть не менее 3,0;

– *фактор асимметрии* (*AS*) пиков ипратропия и примеси B должен быть не более 2,5.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь C – 0,3; примесь D – 0,2; примесь F – 0,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме *испытуемого раствора*:

– площади пиков каждой из примесей B и С не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме *раствора стандартного образца* (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать половину площади основного пика на хроматограмме *раствора стандартного образца* (не более 0,05 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме *раствора стандартного образца* (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме *раствора стандартного образца* (не более 0,25 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее одной трети площади основного пика на хроматограмме *раствора стандартного образца* (менее 0,03 %).

**Вода**. Не менее 3,9 % и не более 4,4 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,50 г (точная навеска) субстанции.

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

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 3 мл 12,5 % азотной кислоты и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 41,24 мг ипратропия бромида C20H30BrNO3.

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре 2–8 °С.