**Ипратропия бромид, аэрозоль ФС**

**для ингаляций дозированный**

**Ипратропия бромид, аэрозоль**

**для ингаляций дозированный Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ипратропия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС [«Аэрозоли и спреи»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aerozoli-i-sprei/), ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и ниже приведенным требованиям.

Содержит ипратропия бромид моногидрата в количестве, эквивалентном не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества ипратропия бромида C20H30BrNO3.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.**

*1. ТСХ.* На хроматограмме раствора сравнения А основная зона адсорбции по положению должна соответствовать зоне адсорбции ипратропия на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Родственные примеси»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания ипратропия на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (раздел «Однородность дозирования»).

*3. Качественная реакция*. Препарат должен давать реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Давление в упаковке.** В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи".

**Герметичность упаковки.** В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи", метод 1.

**Механические включения.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

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

**Цветность раствора.** Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Вода – муравьиная кислота безводная – метанол – метиленхлорид 5:8:28:70.

*Испытуемый раствор*. Вскрытие баллонов и удаление пропеллента проводят в соответствии со стандартом организации. Содержимое трех баллонов переносят в стакан, перемешивают на магнитной мешалке около 10 мин, прибавляют 3,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и продолжают перемешивать около 1 ч для полного испарения пропеллента, фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 10 мл хлороформа и энергично встряхивают в течение 1 мин. После разделения смеси используют верхний слой.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствор сравнения А и доводят объем раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор сравнения В*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл раствор сравнения Б и доводят объем раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8,0 мг стандартного образца ипратропия бромида и 8,0 мг стандартного образца примеси A ипратропия бромида, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примеси A: (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.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 5 мкл каждого из растворов. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 6 см от линии старта пластинку вынимают из камеры, сушат в токе теплого воздуха около 30 мин и опрыскивают смесью калия йодовисмутата раствор – уксусная кислота ледяная – вода 1:2:10. Пластинку сушат на воздухе, опрыскивают 5 % раствором нитрита натрия и немедленно просматривают.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме стандартного раствора видны две чётко разделённые зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора:

– зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2 %);

– зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,5 %) и не более двух из них могут превышать по интенсивности зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения В (0,2 %).

**Количество доз.** Не менее номинального значения (ОФС «Лекарственные формы для ингаляций»).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,09 г натрия гептансульфоната в 1,0 л воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,6.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – буферный раствор 225:775.

*Растворитель.* Доводят значение рН необходимого объема воды фосфорной кислотой концентрированной до 2,6.

*Испытуемый раствор.* Процедуру отбора дозы проводят в соответствии со стандартом организации. Готовят раствор с концентрацией ипратропия бромида 0,002 мг/мл в растворителе.

*Раствор стандартного образца ипратропия бромида.* Около 21 мг (точная навеска) стандартного образца ипратропия бромида моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ипратропия бромида.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) ипратропия должен быть не более 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ипратропия должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание ипратропия бромида C20H30BrNO в одной дозе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

****

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ипратропия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ипратропия на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца ипратропия бромида моногидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание ипратропия бромида моногидрата в стандартном образце ипратропия бромида моногидрата, %; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное содержание ипратропия бромида в одной дозе, мг; |
|  | *0,9582* | **–** | фактор пересчета ипратропия бромида моногидрата на ипратропия бромид. |

**Респирабельная фракция.** В соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц».

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

**Количественное определение.** Используют среднее значение из десяти индивидуальных результатов, полученных в испытании «Однородность дозирования».

**Хранение**. В защищенном от света месте. Не замораживать.