**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Атропина сульфат моногидрат ФС**

**Атропин**

**Atropini sulfas monohydricum Взамен ФС 42-2615-89**

[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил][(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноата] сульфат (2:1) моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| (C17H23NO3)2·H2SO4·H2O | М.м. 694,8 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % атропина сульфата в пересчёте на безводное вещество.

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

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* 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 атропина сульфата моногидрата.

*2.* *Качественная реакция*. К 1 мг субстанции прибавляют 5 капель концентрированной азотной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. К охлаждённому остатку прибавляют 2 мл ацетона и 4 капли 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида; должно появиться тёмно-фиолетовое окрашивание.

*3. Качественная реакция.* Раствор 50 мг субстанции в 2 мл воды должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС "Общие реакции на подлинность").

**Температура плавления.** От 187 до 194 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Угол вращения.** От –0,5 ° до +0,05 °. (10 % раствор субстанции в воде при длине кюветы 20 см, ОФС «Поляриметрия»).

\***Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 5 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 до 6,2 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Фосфатный буферный раствор рН 3,3.

*Раствор натрия лаурилсульфата.* 3,5 г натрия лаурилсульфата растворяют в 606 мл буферного раствора.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 320 мл ацетонитрила смешивают с раствором натрия лаурилсульфата.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Около 24 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения А.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* Содержимое флакона стандартного образца для идентификации пиков, содержащего примеси А, D, E, F, G и Н, растворяют в 1 мл ПФА.

*Раствор сравнения В.* 5 мг стандартного образца троповой кислоты (примесь С) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 5 мг стандартного образца примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в испытуемом растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь А (апоатропин): {[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]}( 2-фенилпроп-2-еноат], CAS 500-55-0;

примесь В (норатропин): {[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]}[(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат], CAS 16839-98-8;

примесь С (троповая кислота): (2*RS*)-3-Гидрокси-2-фенилпропановая кислота, CAS 552-63-6;

примесь D (6-гидроксигиосциамин): {[(1*R*,3*S*,5*R*,6*RS*)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]}[(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат], CAS 17659-49-3;

примесь Е (7-гидроксигиосциамин): {[(1*S*,3*R*,5*S*,6*RS*)-6-Гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]}[(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат], CAS 126371-43-5;

примесь F (гиосцин): [(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-метил-3-окса-9-азатрицикло[3.3.1.02,4]нон-7-ил][(2*S*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат], CAS 51-34-3;

примесь G: [(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил][(2*RS*)-2-гидрокси-3-фенилпропаноат], ChemSpider 32698145;

примесь Н: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 оС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 2 | 95 | 5 | Изократический |
| 2 – 20 | 95 → 70 | 5 → 30 | Линейный градиент |
| 20 – 30 | 70 → 95 | 30 → 5 | Линейный градиент |

Хроматографируют испытуемый раствор, растворы сравнения А и Б, раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и атропина должно быть не менее 2,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, D, E, F, G и Н используются хроматограммы раствора сравнения Б и хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу атропина для идентификации примесей. Для идентификации пика примеси В используют хроматограмму для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси С используют хроматограмму раствора сравнения В.

*Относительные времена удерживания соединений.* Атропин – 1 (около 11 мин), примесь С - около 0,2, примесь E - около 0,67, примесь D - около 0,73, примесь F - около 0,8, примесь B - около 0,89, примесь Н - около 0,93, примесь G - около 1,1, примесь A - около 1,7.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков примесей А и С умножаются на 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей Е и Н не должны более чем в три раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

- площади пиков каждой из примесей A, B, С, D, F и G не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,05 %).

**Вода.** От 2,0 % до 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 0,3 мг субстанции в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на 1 кг массы кролика.

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 30 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (3 капли 0,1 % раствора кристаллического фиолетового) до перехода окраски в сине-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора хлорной кислоты соответствует 67,68 мг атропина сульфата (C17H23NO3)2·H2SO4.

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Пирогенность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

.