|  |  |
| --- | --- |
| Гиосцина бутилбромид | ФС |
| *Hyoscini butylbromidi* | Вводится впервые |

Настоящая фармако*п*ейная статья распространяется на гиосцина бутилбромид (1*R*,2*R,*4S,5S,7s,9r)-9-бутил-7-[[(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноил]окси]-9-метил-3-окса-9-азониатрицикло [3.3.1.02,4] нонана бромид, получаемый из высушенных листьев дикорастущего и культивируемого кустарника или небольшого дерева дубоизии наркотической – *Duboisia myoporoides* R.Br.,  сем. пасленовых – *Solanaceae* и применяемый для производства лекарственных препаратов.

 

C21H30BrNO4 М.м. 440,4

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % гиосцина бутилбромида C21H30BrNO4 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде**,** метиленхлорид, умеренно растворим в этаноле.

**Подлинность**.

1. ***ИК-спектрометрия*** *(ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).* 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 гиосцина бутилбромида.
2. ***Качественные реакции.***

а) К 0,001 г субстанции прибавляют 0,2 мл азотной кислоты концентрированной и выпаривают досуха на водяной бане. Сухой осадок растворяют в 2 мл ацетона и прибавляют калия гидроксида раствора в метаноле 3 %; должно наблюдаться окрашивание раствора в фиолетовый цвет.

б) 1,25 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора разведенного 8,5 %. Не должно образовываться осадка.

в) раствор 17 г субстанции в 2 мл воды должен давать реакцию на бромиды. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Удельное вращение.**От -18 до -20 в пересчёте на сухое вещество. В соответствии с требованиями ОФС «Поляриметрия» (0,05 % раствор субстанции в воде).

**pH**. От 5,5 до 6,5. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3, 0,05 % раствор).

**Температура плавления.** От 139 до 141оC. В соответствии с тре­бованиями ОФС «Температура плавления».

**\*Прозрачность раствора**. Раствор 10,0 г субстанции в 15 мл воды должен быть прозрачным. В соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**\*Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B9. В соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей».

**Родственные примеси**.

Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Приготовление растворов*

*Подвижная фаза (ПФ).*5,8 г натрия додецилсульфата растворяют в смеси 410 мл ацетонитрила и 605 мл буферного раствора рН 3,3; перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения (а).*1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения (б).*10,0 мл раствора сравнения (а)помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) гиосцина бутилбромида примеси Е (раствор В)*. Около 0,005 г (точная навеска) СО гиосцина бутилбромида примесь Е помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 10,0 млраствора сравнения (*б*) помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в небольшом количестве подвижной фазы, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 125 мм × 4,0 мм, силикагель октилсилильный для хроматографирования, размер частиц 4 мкм |
| Температура колонки, °С | 25 |
| Скорость потока, мл/мин | 2,0 |
| ДетекторДлина волны, нм | спектрофотометрический210 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 10 |
| Время хроматографирования, мин | 25 |

Хроматографируют раствор В, получая не менее 6 хроматограмм. Хроматографируют раствор сравнения (a), раствор сравнения (б), испытуемый раствор, получая не менее 2 хроматограмм.

Время удерживания пика гиосцина бутилбромида примеси Е – около 5-7 мин, относительное время удерживания пиков: примесь В – 0,1; примесь А – 0,36; примесь С – 0,4; примесь D – 0,7; примесь Е – 0,8; примесь F – 0,9; примесь G – 3,0.

*Проверка пригодности хроматографической системы*.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику гиосцина бутилбромида примеси Е, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков гиосцина бутилбромида примеси Е не должно превышать 2 %;

- фактор асимметрии пика гиосцина бутилбромида примеси Е должен быть не более 2,5;

- разрешение между пиками гиосцина бутилбромида и гиосцина бутилбромида примеси Е не менее 1,5;

- отношение сигнал/шум для основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы не менее 3.

Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3,5 раза превышать время удерживания пика бутилгиосцина.

На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика примеси В должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

- площадь пика примеси D должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,2 %);

- площадь пика гиосцина бутилбромида примеси E должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

- площадь пика примеси F должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

- площадь пика примеси G должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

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

- общая сумма площадей пиков примесей должна быть не более 2- кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,4%).

Не учитывают пик бромид-иона (относительное время удерживания около 0,1), а также пики, площадь которых составляет менее 0,5 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,5 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании» (способ 1 из навески субстанции 0,500 г, высушивают при температуре около 100-105 оC до постоянной массы).

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 %. В соответствии с тре­бованиями ОФС «Сульфатная зола».

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. В соответствии с тре­бованиями ОФС «Тяжелые металлы».

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

**⃰ Бактериальные эндотоксины**. Не более 8,3 ЕЭ на 1 мг субстанции. В соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

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

Количественное определение. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,2 мл раствора калия хромата и полученный раствор титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до получения неисчезающего осадка красноватого цвета или потенциометрически, применяя в качестве индикаторного электрода – серебрянный электрод, а в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 44,04 мг C21H30 BrNO4.

**Хранение**. В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

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