|  |  |
| --- | --- |
| Гиосцина бутилбромид,  раствор для инъекций | ФС |
| *Hyoscine butylbromide*  ***solutio pro injectionibus*** | Вводится впервые |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на гиосцина бутилбромида, раствор для инъекций. Раствор для инъекций должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит гиосцина бутилбромида не менее 19,0 мг и не более 21,0 мг в 1 мл препарата.

**Описание**. Прозрачная слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**.

1. ***ВЭЖХ*.** Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора («Количественное определение»).
2. ***Качественные реакции.***

Препарат должен давать реакцию Б на бромиды. В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Прозрачность раствора**. Препарат 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».

**pH**. От 3,7 до 5,5. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3).

**Механические включения**.

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Посторонние примеси.**

**1. Гиосцин.** Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

*Приготовление растворов*

*0,001 М раствора хлористоводородной кислоты.*10 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ).*2,0 г натрия додецилсульфата растворяют в смеси 400 мл 0,001 М раствора хлористоводородной кислоты и 650 мл метанола; перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца (СО) гиосцина гидробромида*. Около 0,023 г (точная навеска) СО гиосцина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*

10 мкл испытуемого раствора и 10 мл раствора СО гиосцина гидробромида перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 10,0 млраствора СО гиосцина гидробромида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора 0,001 М раствора хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают.

В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл препарата, доводят объем раствора 0,001 М раствора хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографирования, размер частиц 10 мкм |
| Температура колонки, °С | 25 |
| Скорость потока, мл/мин | 2,0 |
| Детектор  Длина волны, нм | Спектрофотометрический  210 |
| Объем вводимой пробы, мкл | 20 |
| Время хроматографирования, мин | 20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы,раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор СОгиосцина гидробромида.

Время удерживания пика гиосцина бутилбромида – около 9 мин, относительное время удерживания пика гиосцина – 0,7.

*Проверка пригодности хроматографической системы*.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику гиосцина на хроматограмме раствора СО гиосцина гидробромида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика гиосцина по шести хроматограммам раствора СО гиосцина гидробромида, не более 2,0 %;

- фактор асимметрии пика гиосцина на хроматограммаме раствора СО гиосцина гидробромида должен быть не более 2,0;

- разрешение между пиками гиосцина и гиосцина бутилбромида не менее 5;

- отношение сигнал/шум для пика гиосцина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы не менее 10.

Хроматографируют испытуемый раствор, получая не менее 3 хроматограмм.

Содержание гиосцина в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где: S− среднее значение площади пика гиосцина на хроматограмме испытуемого раствора;

ао− навеска СО гиосцина гидробромида, г;

S0 – среднее значение площади пика гиосцина на хроматограмме раствора в СО гиосцина гидробромида;

Р – содержание основного вещества в СО гиосцина гидробромида, %.

Содержание гиосцина должно быть не более 0,1 %.

**2. Алкалоиды.** Определение проводят методом ТСХ.

*Приготовление растворов.*

*Раствор сравнения (а).* 3,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения (в).* 0,5 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают.

*Раствор для опрыскивания.* 5,0 г натрия нитрита помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля наносят по 2 мкл испытуемого препарата, раствора сравнения (а), раствора сравнения (б) и раствора сравнения (в).

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, затем помещают в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч смесью растворителей метиленхлорид – этанол безводный – вода – муравьиная кислота безводная (9:9:1,5:0,5) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет 80-90 % от линии старта, пластинку вынимают и сушат при температуре около 60 оС в течение 15 мин. Затем хроматограмму опрыскивают реактивом Драгендорфа, сушат в течение 15 мин и опрыскиваютнатрия нитрита раствором 5 %.

Хроматограмму просматривают сразу после опрыскивания натрия нитрита раствором 5 % при дневном свете.

На хроматограмме испытуемого препарата допускается наличие других зон адсорбции ниже основной зоны адсорбции: одна зона абсорбции не должна превышать по совокупности величины и интенсивности окраски зоны абсорбции на хроматограмме раствора сравнения (а) (не более 3 %) и две зоны адсорбции не должны превышать по совокупности величины и интенсивности окраски зоны абсорбции на хроматограмме раствора сравнения (в) (не более 0,25 %).

На хроматограмме испытуемого препарата допускается наличие других зон адсорбции выше основной зоны адсорбции: одна зона абсорбции не должна превышать по совокупности величины и интенсивности окраски зоны абсорбции на хроматограмме раствора сравнения (б) (не более 2,0 %) и одна зона адсорбции не должна превышать по совокупности величины и интенсивности окраски зоны абсорбции на хроматограмме раствора сравнения (в) (не более 0,25 %).

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (в), четко видна зона адсорбции.

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального. В соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

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

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

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

Количественное определение. Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

*Раствор стандартного образца (СО) гиосцина бутилбромида.* Около 20 мг (точная навеска) СО гиосцина бутилбромида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты. Раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 1 сут.

Условия хроматографирования, приготовление 0,001 М раствора хлористоводородной кислоты приведены в разделе «Посторонние примеси. 1. Гиосцин», время хроматографирования 15 мин.

Хроматографируют испытуемый препарат и раствор СО гиосцина бутилбромида, получая не менее 3 хроматограмм для каждого из растворов.

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику бутилгиосцина на хроматограмме раствора СО гиосцина бутилбромида, должна быть не менее 1000 теоретических тарелок;

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

- относительное стандартное отклонение площади, рассчитанное для площади пика гиосцина бутилбромида по шести хроматограммам раствора СО гиосцина бутилбромида, должно быть не более 2,0 %.

2,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,001 М растворе хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Содержание гиосцина бутилбромида в мг в 1 мл препарата (Х) вычисляют по формуле:

где: S1− средняя площадь пика бутилгиосцина на хроматограмме испытуемого раствора;

ао− навеска СО гиосцина бутилбромида, мг;

S0 – средняя площадь пика бутилгиосцина на хроматограмме раствора СО гиосцина гидробромида;

Р – содержание основного вещества в СО гиосцина гидробромида, %.

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