**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Гликопиррония бромид ФС**

**Гликопиррония бромид**

**Glycopyrronii bromidum Вводится впервые**

*rac*-(3*R*)-3-{[(*S*)-Гидрокси(фенил)(циклопентил)ацетил]окси}-1,1-диметилпирролидин-1-ий бромид



|  |  |
| --- | --- |
| C19H28BrNO3 | М.м. 398,33 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гликопиррония бромида C19H28BrNO3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

**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 гликопиррония бромида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гликопиррония на хроматограмме раствора стандартного образца гликопиррония бромида (раздел «Количественное определение»).

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

**Родственные примеси**

***1. Эритроизомер.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 2,8 г натрия фосфата однозамещенного в 800 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,1 % до 6,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 10:40:50.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор субстанции в ПФ с концентрацией гликопиррония бромида около 0,5 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гликопиррония бромида.* Готовят раствор стандартного образца гликопиррония бромида в ПФ с концентрацией около 10 мкг/мл.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* С помощью ПФ готовят раствор, содержащий по 40 мкг/мл стандартного образца гликопиррония бромида и стандартного образца эритроизомера гликопиррония бромида.

Примечание

Эритроизомер: *rac*-(3*R*)-3-{[(*R*)-гидрокси(фенил)(циклопентил)ацетил]окси}-1,1-диметилпирролидин-1-ий бромид, CAS 53808-86-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель модифицированный бета циклодекстрином, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца гликопиррония бромида и раствордля проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Гликопирроний – 1; эритроизомер – около 0,89.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками эритроизомера и гликопиррония должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме раствора стандартного образца гликопиррония бромида:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) гликопиррония должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика гликопиррония должно быть не более 6,0 % (6 определений).

Содержание эритроизомера в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика эритроизомера на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гликопиррония на хроматограмме раствора стандартного образца гликопиррония бромида; |
|  | *С*1 | − | концентрация испытуемого раствора, мг/мл; |
|  | *С*0 | − | концентрация раствора стандартного образца гликопиррония бромида, мг/мл; |
|  | *Р* | − | содержание гликопиррония бромида в стандартном образце гликопиррония бромида, %. |

*Допустимое содержание примесей.*

Эритроизомер – не более 0,4%.

***2*. *Другие примеси***

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Определение проводят одним из методов, в зависимости от способа синтеза.

***Метод 1***

*Раствор А* В химический стакан помещают 1,0 г натрия сульфата безводного и 0,2 г натрия гексансульфоната, растворяют в 650 мл воды. К полученному раствору прибавляют 3,0 мл серной кислоты раствор 1 М.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 1,0 г натрия сульфата безводного, 0,2 г натрия гексансульфоната и 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в 650 мл воды. К полученному раствору добавляют 3,0 мл серной кислоты раствор 1 М, 150 мл метанола и 200 мл ацетонитрила. Доводят рН фосфорной кислотой до 2,80±0,05.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—ацетонитрил—раствор А 15:20:65.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—раствор А—ацетонитрил 15:35:50.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор субстанции в буферном растворе с концентрацией гликопиррония бромида около 1 мг/мл.

*Стандартный раствор.* С помощью буферного раствора готовят раствор, содержащий по 1,5 мкг/мл стандартного образца гликопиррония бромида, стандартного образца примеси А гликопиррония бромида, стандартного образца примеси В гликопиррония бромида и стандартного образца примеси С гликопиррония бромида.

Примечание

Примесь А: 5-нитробензол-1,3-дикарбоновая кислота, CAS 618-88-2.

Примесь В: (1-метилпирролидин-3-ил)[гидрокси(фенил)(циклопентил)ацетат], CAS 13118-11-1.

Примесь С: (*RS*)-гидрокси(фенил)(циклопропил)уксусная кислота, CAS 427-49-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 | 0 |
| 10–25 | 100→10 | 0→90 |
| 25–35 | 10 | 90 |
| 35–37 | 10→100 | 90→0 |
| 37–45 | 100 | 0 |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Относительное время удерживания соединений:* Гликопирроний – 1; примесь А – около 0,45; примесь В – около 1,14; примесь С – около 2,68.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение* (*RS*) между пиками гликопиррония и примеси В должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) гликопиррония должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика гликопиррония должно быть не более 6,0 %.

Содержание каждой из примесей А, В и С в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А, В или С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А, В или С на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *С*1 | − | концентрация испытуемого раствора, мг/мл; |
|  | *С*0 | − | концентрация стандартного образца примеси А, В или С в стандартном растворе, соответственно, мг/мл; |
|  | *Р* | − | содержание примеси А, В или С в стандартном образце примеси А, В или С, соответственно, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гликопиррония на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *С*1 | − | концентрация испытуемого раствора, мг/мл; |
|  | *С*0 | − | концентрация стандартного образца гликопиррония бромида в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | Р | − | содержание гликопиррония бромида в стандартном образце гликопиррония бромида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А, В и С – не более 0,15 % для каждой;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

– сумма примесей – не более 0,50 %.

***Метод 2***

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,4 г калия дигидрофосфата и доводят рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 1:1.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор субстанции в растворителе с концентрацией гликопиррония бромида около 0,5 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гликопиррония бромида.* Готовят раствор стандартного образца гликопиррония бромида в растворителе с концентрацией около 1 мкг/мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* С помощью растворителя готовят раствор, содержащий 0,5 мг/мл стандартного образца гликопиррония бромида и по 1 мкг/мл бензойной кислоты, стандартного образца примеси В гликопиррония бромида, стандартного образца примеси С гликопиррония бромида, стандартного образца примеси I гликопиррония бромида и стандартного образца примеси L гликопиррония бромида.

Примечание

Примесь I: *rac*-(3*R*)-3-{[(*S*)-гидрокси(4-хлорфенил)(циклопентил)ацетил]окси}-1,1-диметилпирролидин-1-ий бромид, CAS 1404453-68-4.

Примесь L: метил[(*RS*)-гидрокси(фенил)(циклопропил)ацетат], CAS 19833-96-6.

Дидегидрогликопирролат: 3-{[гидрокси(фенил)(циклопент-1-ен-1-ил)ацетил]окси}-1,1-диметилпирролидин-1-ий бромид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,42 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 2,5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 95→39 | 5→61 |
| 7–8 | 39 | 61 |
| 8–11 | 39→15 | 61→85 |
| 11–11,5 | 15 | 85 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца гликопиррония бромида и раствордля проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений:* Гликопирроний – 1; бензойная кислота – около 0,82; дидегидрогликопирролат– около 0,89; примесь В – около 1,06; примесь I – около 1,22; примесь С – около 1,32; примесь L – около1,52.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками гликопиррония и примеси В должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) гликопиррония должен быть не более 2,0.

*Поправочные коэффициенты:* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 0,7; примесь I – 0,7; примесь С – 0,5; примесь L – 0,56.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гликопиррония на хроматограмме раствора стандартного образца гликопиррония бромида; |
|  | *С*1 | − | концентрация испытуемого раствора, мг/мл; |
|  | *С*0 | − | концентрация раствора стандартного образца гликопиррония бромида, мг/мл; |
|  | *Р* | − | содержание гликопиррония бромида в стандартном образце гликопиррония бромида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая идентифицированная примесь – не более 0,15 %;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции, высушивают при температуре 105 °С в течение 3 ч.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор А.* В химический стакан помещают 1,0 г натрия сульфата безводного и 200 мг натрия гексансульфоната, растворяют в 650 мл воды. К полученному раствору прибавляют 3,0 мл серной кислоты раствора 1 М.

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Метанол—ацетонитрил—раствор А 15:20:65.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор субстанции в ПФ с концентрацией гликопиррония бромида около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гликопиррония бромида.* Готовят раствор стандартного образца гликопиррония бромида в ПФ с концентрацией около 0,1 мг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца гликопиррония бромида.

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

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) гликопиррония должен быть не более 2,0 %;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика гликопиррония должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание гликопиррония бромида C19H28BrNO3 в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гликопиррония на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гликопиррония на хроматограмме раствора стандартного образца гликопиррония бромида; |
|  | *С*1 | – | концентрация испытуемого раствора, мг/мл; |
|  | *С*0 | – | концентрация раствора стандартного образца гликопиррония бромида, мг/мл; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание гликопиррония бромида в стандартном образце гликопиррония бромида, %. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.