МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Илметропия йодид** |  | **ФС** |
| **Илметропия йодид** |  |  |
| **Ilmetropii iodidum** |  | **Взамен ВФС 42-1835-88** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [(1*R*,3*r*,5*S*)-8,8-Диметил-8-азониабицикло[3.2.1]октан-3-ил][(2*RS*)-2-(гидроксиметил)-2-фенилбутаноата] иодид | |
|  | |
| C20H30 INO3 | М.м. 459,4 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % илметропия йодида С20Н30INO3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Мало растворим в воде, очень мало растворим в 95 % спирте, 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 илметропия йодида.
2. *Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 10 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию Б на йодиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).
3. *Качественная реакция.* В фарфоровую чашкупомещают 10 мг субстанции, прибавляют 1,0 мл азотной кислоты концентрированной и выпаривают на водяной бане досуха. К полученному остатку прибавляют 1 мл ацетона и 5 капель калия гидроксида раствора спиртового 0,5 М; должно появиться фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии.
4. *Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 10 мл воды и прибавляют 1 мл реактива Драгендорфа; должен появиться желто-оранжевый осадок.

**Температура плавления.** От 260 до 264 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Растворяют 0,5 г субстанции в 50 мл воды при нагревании на водяной бане и охлаждают. Полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей, метод 2»).

**Кислотность и щелочность.** Взбалтывают 0,5 г субстанции с 10 мл воды в течение 3 мин и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 1 каплю метилового красного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,08 г натрия октансульфоната в 900 мл воды, прибавляют 10,0 мл триэтиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 200:800.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 230 мл ацетонитрила, прибавляют небольшими порциями при перемешивании 750 мл буферного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75,0 мг субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг субстанции, растворяют в 3 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 1 М, выдерживают 2 мин, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствор 1 М и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, cиликагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии , 3,0 мкм, |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-4 | 100 | 0 |
| 4-28 | 100 →83 | 0→17 |
| 28-48 | 83→45 | 17→55 |
| 48-49 | 45→100 | 55→0 |
| 49-65 | 100 | 0 |

Уравновешивают колонку ПФА.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединения*. Илметропий – около 14,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика илметропия должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси с относительным временем удерживания около 0,8 и илметропия должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* илметропия должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

- *относительное стандартное отклонение* площади пика илметропия должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %),

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 % ).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 %.(ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 100-105 °С.

**Свободный йод.** К 30 млраствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 0,5 мл раствора крахмала-индикатора; не должно появиться синего или голубого окрашивания.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 2 мл уксусного ангидрида, 15 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 45,94 мг илметропия йодида С20Н30INO3.

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