МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азаметония бромид** |  | **ФС** |
| **Азаметония бромид** |  |  |
| **Azamethonii bromidum** |  | **Взамен ФС 42-2769-91** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C13H33Br2N3 | М.м. 391,23 |
| [306-53-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,2'-(Метилазандиил)бис(*N*,*N*-диметил-*N*-этилэтанаминия) дибромид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % азаметония бромида C13H33Br2N3 в пересчёте на безводное, свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим или растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %*.*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в вазелиновом масле, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца азаметония бромида. Для определения испытуемую субстанцию 10 мг растирают с 2 каплями вазелинового масла.

*2. Качественная реакция*. К 0,1 г субстанции прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной; должны выделяться красновато-оранжевые пары брома.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 4 мл воды, прибавляют 2 мл пикриновой кислоты насыщенный раствор; должен образоваться жёлтый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 210 до 215 °C (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 110°С в течение 2 ч. Затем, не вынимая из шкафа, растирают её, набивают капилляр и тотчас запаивают.

\*\***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

**рН.** От 5,0 до 7,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем целлюлозы для ВЭТСХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—бутанол—метанол—вода 4:20:22:25:30.

*Испытуемый раствор.*Растворяют 0,25 г субстанции в 5 мл этанола. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют0,25 г субстанции в 4 мл этанола и прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствор 0,2 М. Перед использованием раствор выдерживают в течение 1 ч. Раствор используют свежеприготовленным.

*Реактив для детектирования.* В коническую колбу помещают 20 мл воды, 5 мл хлористоводородной кислоты раствор 6 М, 2 мл реактива Драгендорфа модифицированного по Бергоффу-Дельвиче и 6 мл натрия гидроксида раствор 6 М. При неполном растворении висмута гидроокиси при встряхивании прибавляют несколько капель хлористоводородной кислоты раствора 6 М. Хранят при температуре 2–8 °С не более 10 суток.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг), 2,5 мкл раствора сравнения (2,5 мкг), 1 мкл раствора сравнения (1 мкг) и 10 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения, содержащего 1 мкг субстанции, должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции действующего вещества.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённые зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зоны адсорбции любой примеси сравнивают с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения, содержащего 1 мкг (0,2 %) и 2,5 мкг (0,5 %) азаметония бромида.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, содержащего 2,5 мкг азаметония бромида (не более 0,5 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с зонами адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, содержащего 1 мкг и 2,5 мкг азаметония бромида, не должно превышать 0,5 %.

**Свободный бром.** Растворяют 0,5 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 0,1 г калия йодида и 1 мл крахмала раствор 1 %, не должно появляться синее окрашивание.

**Сульфаты.** Не более 0,05 %. (ОФС «Сульфаты», метод 1). В 10 мл воды растворяют 0,2 г субстанции.

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,4 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,9 ЕЭ на 1 мг субстанции азаметония бромида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Взвешивают в закрытом бюксе 0,25 г (точная навеска) субстанции, помещают в коническую колбу 200 мл, растворяют в 50 мл воды, прибавляют 10 мл азотной кислоты разведённой 16 % и 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, энергично перемешивают. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до перехода окраски в коричневато-оранжевую (индикатор – 2 мл железа(III) аммония сульфата раствор 10 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 19,56 мг азаметония бромида C13H33Br2N3.

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.