МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ипратропия бромид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0606** |
| **Ипратропия бромид** |  |  |
| **Ipratropii bromidum monohydricum** |  | **Взамен ФС 42-422-86** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C20H30BrNO3·H2O | М.м. 430,38 |
| [66985-17-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-{[(2*RS*)-3-Гидрокси-2-фенилпропаноил]окси}-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ий бромид моногидрат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % ипратропия бромида C20H30BrNO3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, растворим в воде, умеренно или мало растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ипратропия бромида моногидрата.

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции ипратропия бромида на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (раздел «Родственные примеси. Примесь А»).

*3. Качественная реакция*. Растворяют 50 мг субстанции в 5 мл воды, прибавляют 2 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %; не должен образовываться осадок.

*4. Качественная реакция*. К 1 мг субстанции прибавляют 0,2 мл азотной кислоты концентрированной и выпаривают досуха на водяной бане. Сухой остаток растворяют в 2 мл ацетона, прибавляют 0,1 мл калия гидроксида раствора в метаноле 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

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

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. Около 230 °C (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора**. От 5,0 до 7,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

*1. Примесь A.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Муравьиная кислота безводная—вода—спирт 96 %—метиленхлорид 2:6:36:36.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 20 мг субстанции в 1,0 мл метанола.

*Раствор стандартного образца ипратропия бромида*. Растворяют 20 мг фармакопейного стандартного образца ипратропия бромида моногидрата в 1,0 мл метанола.

*Раствор стандартного образца примеси А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси A (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-гидрокси-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид [58005-18-8]), растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца метилатропина бромида в 1,0 мл раствора стандартного образца ипратропия бромида.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (20 мкг), раствора стандартного образца ипратропия бромида (20 мкг), раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (20 мкг) и раствора стандартного образца примеси А  (0,02 мкг). 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 страта, её вынимают из камеры, высушивают при температуре 60 °С в течение 15 мин, опрыскивают калия йодовисмутата раствором, сушат на воздухе, опрыскивают натрия нитрита раствором 5 %, немедленно накрывают стеклянной пластинкой и просматривают в видимом свете.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси А, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,1 %).

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

*Динатрия гидрофосфата додекагидрата раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 18 г динатрия гидрофосфата додекагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Растворяют 12,4 г натрия дигидрофосфата дигидрата и 1,7 г тетрапропиламмония хлорида в 870 мл воды, доводят рН раствора динатрия гидрофосфата додекагидрата раствором до 5,5  и прибавляют 130 мл метанола.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ипратропия бромида*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ипратропия бромида моногидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ипратропия бромида моногидрата и фармакопейного стандартного образца примеси B, растворяют в 1 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь B: (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-{[(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноил]окси}-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид [58073-59-9].

Примесь C: (2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропановая кислота [552-63-6].

Примесь D: 2-фенилпроп-2-еновая кислота [492-38-6].

Примесь E: [(1*R*,3*r*,5*S*)-8-(пропан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил][(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат] [22235-81-0].

Примесь F: (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-метил-8-(пропан-2-ил)-3-[(2-фенилпроп-2-еноил)окси]-8-азониабицикло[3.2.1]октана бромид [17812-46-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-кратное от времени удерживания пика ипратропия. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца ипратропия бромида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Ипратропий – 1 (около 4,9 мин); примесь C – около 0,7; примесь B – около 1,2; примесь D – около 1,8; примесь E – около 2,3; примесь F – около 5,1.

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

- *разрешение (RS)* между пиками ипратропия и примеси B должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) ипратропия должен быть не более 2,5.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь C – 0,3; примесь D – 0,2; примесь F – 0,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B и С не должна превышать площадь пика ипратропия на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,5 площади пика ипратропия на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (не более 0,05 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика ипратропия на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5  площади пика ипратропия на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (не более 0,25 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ипратропия бромида (менее 0,03 %).

**Вода**. От 3,9 % до 4,4 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) 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 чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды, прибавляют 3 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 41,24 мг ипратропия бромида C20H30BrNO3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.