**Сальбутамол ФС**

**Сальбутамол**

**Salbutamolum Вводится впервые**

4-[(1*RS*)-2-(*трет*-Бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол



|  |  |
| --- | --- |
| C13H21NO3 | М.м. 239,31 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % сальбутамола C13H21NO3 в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим или умеренно растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде.

**Подлинность.** *1.**ИК-спектр.* 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 сальбутамола.

*2. Спектрофотометрия*. Cпектр поглощения 0,008 % раствора субстанции в 10 г/л растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 230 до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца салициламида и иметь максимум при 276 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме поглощения должен быть от 66 до 75.

*3. Тонкослойная хроматография.*

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ*). 25 % концентрированный раствор аммиака–вода–этилацетат–2-пропанол–метилизобутилкетон 3:18:35:45:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10,0 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца сальбутамола, растворяют в метаноле и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор для опрыскивания А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г гидрохлорида метилбензотиазолонгидразона, растворяют в 90 % метаноле и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор для опрыскивания Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 г феррицианида калия, растворяют в смеси 25 % концентрированный раствор аммиака–вода 1:3 и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл (по 1 мкг) испытуемого раствора и раствора сравнеиня. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для опрыскивания А, раствором для опрыскивания Б и снова раствором для опрыскивания А. Пластинку высушивают на воздухе просматривают в видимом свете. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и интенсивности окраски должно соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

*4. Качественная реакция.* 20 мг субстанции растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,2 мл 3 % раствора хлорида железа(III); должно появиться красновато-оранжевое окрашивание, исчезающее при прибавлении 0,5 мл 5 % раствора гидрокарбоната натрия.

*5. Качественная реакция.* 10 мг субстанции растворяют в 50 мл 0,05 М раствора тетрабората натрия, прибавляют 1 мл 3 % раствора 4-аминоантипирина, 10 мл метиленхлорида и 4 мл 5 % раствора феррицианида калия. Слой метиленхлорида окрашивается в красно-оранжевый цвет.

**Температура плавления**. От 152 до 158 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение**. От -0,1 до +0,1 в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор, приготовленный в испытании «Удельное вращение», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, приготовленный в испытании «Удельное вращение», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор*. Около 2,87 г гептилсульфоната натрия и 2,50 г дигидрофосфата калия растворяют в 1000 мл воды и доводят pH до 3,65 концентрированной фосфорной кислотой.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил–буферный раствор 220:780.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,100 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мг стандартного образца сальбутамола, 2,0 мг стандартного образца примеси B сальбутамола, 3,0 мг стандартного образца примеси D сальбутамола, 3,0 мг стандартного образца примеси F сальбутамола и 3,0 мг стандартного образца примеси G сальбутамола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание:

примесь B:4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]фенол, CAS 96948-64-0;

примесь D: 5-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-гидроксибензальдегид, CAS 156339-88-7;

примесь F: 2,2'-[оксибис(метилен)]бис{4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]фенол}, CAS 147663-30-7;

примесь G: 2-[бензил(*трет*-бутил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанон, CAS 64092-10-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,39 см силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, размер частиц 5 мкм, с удельной поверхностью 335 м2/г, размером пор 10 нм и с содержанием 11,7 % углерода; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 25-кратное от времени удерживания сальбутамола. |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А и Б.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используются хроматорамма раствора сравнения А и относительные времена удерживания соединений.

*Относительные времена удерживания соединений*. Сальбутамол – 1 (около 2 мин); примесь B – около 1,3; примесь D – около 2,7; примесь G – около 4,0; примесь F – около 6,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения А:

– *разрешение (R)* между пиками сальбутамола и примеси B должно быть не менее 3,0;

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика сальбутамола должно быть не более 3,0  % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику сальбутамола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей*:

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 1,5 площади пика сальбутамола на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,3 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика сальбутамола на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Примесь J**. Не более 0,2 %. Определение проводят методом спектрофотометрии.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг субстанции, растворяют в 10 г/л растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора до метки тем же растворителем. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 310 нм, в толщине слоя 10 мм не должна превышать 0,10 (раствор сравнения – 10 г/л раствор хлористоводородной кислоты).

Примечание: примесь J:2-(*трет*-бутиламино)-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанон, CAS 156547-62-5.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Бор**. Не более 0,005 %. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. К 50 мг (точная навеска) субстанции прибавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л карбоната натрия и 1,7 г/л карбоната калия в воде, смесь выпаривают досуха, сушат при температуре 120 °С, быстро прокаливают до полного выгорания органических веществ, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,5 мл воды и 3,0 мл свежеприготовленного 0,125 % раствора куркумина в ледяной уксусной кислоте. Полученную смесь осторожно нагревают до образования раствора, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 3,0 мл смеси ледяная уксусная кислота–концентрированная серная кислота 1:1, оставляют стоять в течение 30 мин, объём раствора доводят до 100 мл этанолом 96 % и фильтруют.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,572 г (точная навеска) борной кислоты растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 2,5 мл полученного раствора обрабатывают аналогично субстанции при приготовлении испытуемого раствора.

Оптическую плотность испытуемого раствора, измеренная на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 555 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно этанола 96 %, не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения, измеренную в тех же условиях.

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

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

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

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

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 Мрастворомхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора хлорной кислоты соответствует 23,93 мг сальбутамола C13H21NO3.

**Хранение.** В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.