**Сальбутамола гемисукцинат ФС**

**Сальбутамола**

**Salbutamoli hemisuccinas Вводится впервые**

4-[(1*RS*)-2-(*трет*-Бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенола сульфат (2:1)



|  |  |
| --- | --- |
| (C13H21NO3)2·C4H6O4 | М.м. 596,7 |

Содержит не менее 98,5 % и не более 100,5 % cальбутамола гемисукцината (C13H21NO3)2·C4H6O4 в пересчете на сухое вещество.

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

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

**Подлинность**. *1. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения 0,008 % раствора субстанции в 0,1 М хлористоводородной кислоте в области от 240 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 276 нм и минимум поглощения при 245 нм. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М хлористоводородную кислоту.

*2. Тонкослойная хроматография*. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и совокупности величины и интенсивности окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Родственные примеси»).

*3. 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.

*4. 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 173,0 до 178,0 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,05 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**pH.** От 6,5 до 7,5 (0,6 % раствор, ОФС «Ионометрия»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—вода—2-пропанол—этилацетат 2:8:15:25

*Смесь растворителей.* Вода—спирт 96 % 1:4.

*Испытуемый раствор*.В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,400 г субстанции, растворяют в 2 мл воды и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор сравнения А*.В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора до метки смесью растворителей. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки той же смесью.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора до метки смесью растворителей.

*Раствор стандартного образца.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 8,0 мг стандартного образца сальбутамола, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора до метки той же смесью.

*Раствор для опрыскивания*. 0,4 г 4-нитроанилина растворяют в 60 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, охлаждают до 10 °С и прибавляют при перемешивании по каплям раствор натрия нитрита до синего окрашивания йодкрахмальной бумаги. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствор стандартного образца (1 мкг), раствора сравнения А (1 мкг) и раствора сравнения Б  (0,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до исчезновения запаха растворителей, помещают на 10 мин в камеру насыщенную диэтиламином, опрыскивают раствором для опрыскивания и просматривают в видимом свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б обнаруживается чёткая зона адсорбции (не более 0,25 %).

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %). Суммарное содержание примесей не более 2,0 %.

**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.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). 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.

Оптическая 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.

**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 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски в сине-зелёную (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,84 мг сальбутамола гемисукцината (C13H21NO3)2·C4H6O4

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора» и «Цветность раствора» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.