**Сальбутамола сульфат, аэрозоль ФС**

**для ингаляций дозированный**

**Сальбутамол, аэрозоль**

**для ингаляций дозированный Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат сальбутамола сульфат, аэрозоль для ингаляций дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС [«Аэрозоли и спреи»](http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aerozoli-i-sprei/), ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 80,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества сальбутамола C13H21NO3.

**Описание**. При распылении 5–10 доз препарата на стекло оставляет пятно белого цвета.

**Подлинность.** *1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания сальбутамола на хроматограмме раствора сравнения (раздел «Однородность дозирования»).

2. *Качественная реакция.* Под поверхность 25,0 мл 2 % раствора натрия тетрабората распыляют количество доз препарата, эквивалентное 2,5 мг сальбутамола, прибавляют 1,0 мл 3 % раствора 4-аминоантипирина, 10 мл 2 % раствора калия феррицианида и встряхивают; хлороформный слой должен окраситься в оранжево-красный цвет.

**Давление в упаковке.** В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи".

**Герметичность упаковки.** В соответствии с ОФС "Аэрозоли и спреи", метод 1.

**Механические включения.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор.* В 900 мл воды растворяют 2,87 г гептансульфата натрия, 2,5 г дигидрофосфата калия, доводят рН до 3,6 2 М раствором фосфорной кислоты и разбыляют водой до объёма 1 л.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 22:78.

*Испытуемый раствор*. Под слой 10 мл ПФ распыляют количество доз препарата эквивалентное 10,0 мг сальбутамола. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём до метки тем же растворителем.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём до метки тем же растворителем.

*Раствор примеси D.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси D сальбутамола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём до метки тем же растворителем.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мг стандартного образца примеси В сальбутамола и 5,0 мг стандартного образца сальбутамола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С 8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 25-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор А, растворы сравнения А, Б, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор стандартного образца примеси D, получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора.

*Относительное время удерживания соединений*. Сальбутамол – 1 (около 2 мин); примесь D – около 2,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* *(R)* между пиками примеси В сальбутамола и сальбутамола должна быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D сальбутамола (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения А (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения Б (менее 0,1 %)

**Примесь J**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор*. В 900 мл воды растворяют  7,71 г аммония ацетата, доводят рН до 4,5 ледяной уксусной кислотой и разбавляют водой до объёма 1 л.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 2-Пропанол—буферный раствор 3:197.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* 2-Пропанол.

*Испытуемый раствор*. Под слой 10 мл воды распыляют количество доз препарата эквивалентное 10,0 мг сальбутамола. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём до метки тем же растворителем.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси J сальбутамола, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С 8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–5 | 100 | 0 | Изократический |
| 5–20 | 100 86 | 0→14 | Линейный градиент |
| 20–30 | 86 | 14 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если *фактор асимметрии* (*AS*) пика сальбутамола не более 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси J не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Однородность массы дозы.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций»

**Количество доз.** Не менее номинального значения (ОФС «Лекарственные формы для ингаляций»).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» методом ВЭЖХ. Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* В 900 мл воды растворяют  3,0 мл диэтиламина, доводят рН до 3,0 концентрированной фосфорной кислотой и разбавляют водой до объёма 1 л. К полученному раствору прибавляют 53 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* Под слой 25 мл ПФ распыляют одну дозу препарата. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём до метки тем же растворителем. При необходимости раствор разбавляют ПФ до концентрации сальбутамола 0,004 мг/мл.

*Раствор сравнения.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца сальбутамола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствора сравнения А и Б.

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

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

– *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).

Содержание сальбутамола C13H21NO3 в одной дозе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сальбутамола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика сальбутамола на хроматограмме раствора стандартного образца сальбутамола; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца сальбутамола, мг; |
|  | *P* | – | содержание сальбутамола в стандартном образце сальбутамола, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание сальбутамола в одной дозе, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения. |

**Респирабельная фракция.** В соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц».

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

**Количественное определение**. Используют среднее значение из десяти индивидуальных результатов, полученных в испытании «Однородность дозирования».

**Хранение**. Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от прямых солнечных лучей месте. Не хранить в холодильнике и не замораживать.