МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Натрия кромогликат, ФС**

**аэрозоль для ингаляций дозированный Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат натрия кромогликат, аэрозоль для ингаляций дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и ниже приведенным требованиям. Препарат содержит натрия кромогликат в виде порошка и необходимое количество вспомогательных веществ, в том числе пропеллент.

Содержит не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества натрия кромогликата C23H14Na2O11.

**Описание**. Содержимое баллона после удаления пропеллента должно представлять собой порошок белого или почти белого цвета.

**Подлинность**. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца натрия кромогликата (раздел «Однородность дозирования»).

**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.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,13 г динатрия гидрофосфата безводного и 2,72 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 2,13 г динатрия гидрофосфата безводного и 2,72 г калия дигидрофосфата в 300 мл воды, прибавляют 600 мл метанола, перемешивают и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

*Испытуемый раствор.* Вскрытие баллона и удаление пропеллента проводят в соответствии со стандартом организации. Содержимое баллона смывают ПФА и готовят раствор с концентрацией натрия кромогликата 0,10-0,13 мг/мл в том же растворителе.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФА до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят ПФА до 20,0 мл.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 10 мг стандартного образца натрия кромогликата для проверки пригодности системы (содержащего примесь С) растворяют в 10,0 мл ПФА.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–10 | 70 | 30 | Изократический |
| 10–30 | 70→5 | 30→95 | Линейный градиент |
| 30–33 | 5→70 | 95→30 | Линейный градиент |
| 33–45 | 70 | 30 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Кромогликат – 1 (около 14 мин); примесь С – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками кромогликата и примеси С должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси С должна быть не более трёхкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме растворасравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Количество доз**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 2,13 г динатрия гидрофосфата безводного и 2,04 г калия дигидрофосфата в 700 мл воды, прибавляют 210 мл метанола, перемешивают и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

*Растворитель.* Фосфатный буферный раствор рН 7,4.

*Испытуемый раствор.* Процедуру отбора дозы проводят в соответствии со стандартом организации. Готовят раствор натрия кромогликата с концентрацией 25 мкг/мл в растворителе.

*Раствор стандартного образца натрия кромогликата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца натрия кромогликата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца натрия кромогликата.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца натрия кромогликата:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) кромогликата должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кромогликата должно быть не более 2,0 % (5 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику кромогликата, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание натрия кромогликата C23H14Na2O11 в одной дозе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

**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.