**Добутамина гидрохлорид ФС**

**Добутамин**

**Dobutamini hydrochloridum Вводится впервые**

4-{2-[(2*RS*)-[4-(4-Гидроксифенил)бутан-2-ил]амино]этил}бензол-1,2-диола гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C18H23NO3·HCl | М.м. 337,84 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % добутамина гидрохлорида C18H23NO3·HCl в пересчете на сухое вещество.

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

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

**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 добутамина гидрохлорида.

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

**Температура плавления.** От 189 до 192 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Угол вращение**. От –0,05° до +0,05° (5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 480 нм, не должна превышать 0,04 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,5 г субстанции в смеси метанол – вода 1:1, при необходимости нагревая до 30-35 °С, и доводят объем раствора тем же растворителем до 25 мл. Быстро охлаждают и немедленно проводят измерение.

*Раствор сравнения:* смесь метанол – вода 1:1.

**Кислотность или щелочность.** Растворяют 0,1 г субстанции в воде при слабом нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. после охлаждения прибавляют 0,1 мл 0,05 % раствора метилового красного и 0,2 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида; должно появиться желтое окрашивание, которое должно измениться на красное при прибавлении не более 0,4 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 2,60 г натрия октансульфоната в 1,0 л воды, прибавляют 3 мл триэтиламина и доводят значение рН концентрированной фосфорной кислотой до 2,5.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил – метанол 18:82.

*Растворитель.* ПФБ – ПФА 35:65.

*Испытуемый раствор.* Помещают 0,1 г субстанции в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*0,05 % раствор анисового альдегида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг анисового альдегида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора 0,05 % раствором анисового альдегида до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: 4-(2-Аминоэтил)бензол-1,2-диол, CAS 51-61-6;

Примесь В: 4-(4-Гидроксифенил)бутан-2-он, CAS 5471-51-2;

Примесь С: (2*RS*)-*N*-[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]-4-(4-метоксифенил)бутан-2-амин, CAS 61413-44-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–5 | 65 | 35 | Изократический |
| 5–20 | 65→20 | 35→80 | Линейный градиент |
| 20–25 | 20 | 80 | Изократический |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Добутамин – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,3; примесь В – около 0,5; анисовый альдегид – около 0,7; примесь С – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение(*R*) между пиками добутамина и анисового альдегида должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей А, В и С не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 2,1 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Во избежание перегрева, реакционную смесь тщательно перемешивают и немедленно прекращают титрование после достижения конечной точки титрования.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл безводной муравьиной кислоты, прибавляют 50 мл уксусного ангидрида, перемешивают и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,79 мг добутамина гидрохлорида C18H23NO3·HCl.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения..