**Добутамина гидрохлорид, ФС**

**раствор для инфузий,**

**концентрат для приготовления**

**раствора для инфузий**

**Добутамин, раствор для инфузий,**

**концентрат для приготовления**

**раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат добутамина гидрохлорид, раствор для инфузий, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества добутамина гидрохлорида C18H23NO3·HCl.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1. ТСХ* (ОФС Тонкослойная хроматография).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Вода—уксусная кислота ледяная—диэтиловый эфир—бутанол 2:6:12:18.

*Растворитель.* Вода—метанол 1:4

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят растворителем до концентрации добутамина гидрохлорида около 0,5 мг/мл.

*Раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца добутамина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (5мкг) и раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (5мкг). 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, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают калия перманганата раствором 0,5 % в 1 М натрия гидроксида и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида.

2. *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания добутамина на хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 2,5 до 5,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**\*Осмолярность.** От 270 до 330 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность»).

**Механические включения.** *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 2,60 г натрия октансульфоната в 900 мл воды, прибавляют 3 мл триэтиламина, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—метанол 180:820.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг добутамина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор анисового альдегида 0,005 %.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 13 мкл анисового альдегида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого 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 раствором анисового альдегида 0,005 % до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 65 | 35 |
| 5 – 20 | 65→20 | 35→80 |
| 20 – 25 | 20 | 80 |
| 25 – 25,1 | 20→65 | 80→35 |
| 25,1 – 30 | 65 | 35 |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Добутамин – 1 (около 14 мин); анисовый альдегид – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* пика (*As*) добутамина должен быть не более 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

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

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 2,08 ЕЭ на 1 мг добутамина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор*. Растворяют 3,38 г натрия октансульфоната в 900 мл воды, прибавляют 3 мл триэтиламина, доводят значение рН фосфорной кислотой разведенной 10 % до 2,50±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 120:260:620.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг добутамина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) стандартного образца добутамина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 15 мг стандартного образца добутамина гидрохлорида и около 7,5 мг стандартного образца примеси В (4-(4-Гидроксифенил)бутан-2-он, CAS 5471-51-2), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида и испытуемый раствор.

 *Относительные времена удерживания соединений.* Добутамин – 1 (около 6,4 мин); примесь В – около 0,83.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками добутамина и примеси В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии* пика (*As*) добутамина должен быть не более 1,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика добутамина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание добутамина гидрохлорида в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика добутамина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика добутамина на хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца добутамина гидрохлорида, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание добутамина гидрохлорида в стандартном образце добутамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество добутамина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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

\*Контроль по показателю качества «Осмолярность» проводят в препарате «Добутамина гидрохлорид, раствор для инфузий».