МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бутамирата цитрат** |  | **ФС** |
| **Бутамират** |  |  |
| **Butamirati citras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| {2-[2-(Диэтиламино)этокси]этил}[(2*RS*)-2-фенилбутаноата] 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1) | |
|  | |
| C18H29NO3·C6H8O7 | М.м. 499,6 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % бутамирата цитратаC18H29NO3·C6H8O7в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Слегка воскообразный порошок белого или светло-жёлтого цвета.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата (А) (раздел «Родственные примеси. Другие примеси»).

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на цитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 74 до 78 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.**Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 4,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

*1. Диэтиламиноэтоксиэтанол.* Не более 0,15 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 250 мкл бензилового спирта, растворяют в хлороформе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлороформом до метки.

*Испытуемый раствор*. В колбу помещают около 2 г (точная навеска) субстанции, 2,5 г калия карбоната, прибавляют 8,0 мл воды и перемешивают. Прибавляют 40,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают в течение 30 мин и оставляют до разделения слоёв, но не менее чем на 1 ч. Для определения используют органический слой.

*Раствор диэтиламиноэтоксиэтанола.*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 37,5 мг (точная навеска) диэтиламиноэтоксиэтанола, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В колбу помещают 2,5 г калия карбоната, прибавляют 8,0 мл раствора диэтиламиноэтоксиэтанола и перемешивают. Прибавляют 40,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают в течение 30 мин и оставляют до разделения слоёв, но не менее чем на 1 ч. Для определения используют органический слой.

*Контрольный раствор.* В колбу помещают 2,5 г калия карбоната, прибавляют 8,0 мл воды и перемешивают. Прибавляют 40,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают в течение 30 мин и оставляют до разделения слоёв, но не менее чем на 1 ч. Для определения используют органический слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксана, 3 мкм; | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии или азот для хроматографии; | | |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; | | |
| Объём пробы | 1 мкл; | | |
| Температура | колонка | 0-2 мин | 120 - 150 °С; |
|  |  | 2-8,7 мин | 150 - 250 °С; |
|  |  | 8,7-30,7 мин | 250 °С; |
|  | инжектор |  | 250 °С; |
|  | детектор |  | 270 °С. |

Хроматографируют контрольный раствор, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками диэтиламиноэтоксиэтанола и бензилового спирта должно быть не менее 3,0;

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

- *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика диэтиламиноэтоксиэтанола к площади пика бензилового спирта должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику диэтиламиноэтоксиэтанола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание диэтиламиноэтоксиэтанола в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *В1* | − | отношение площади пика диэтиламиноэтоксиэтанола к площади пика бензилового спирта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *В*0 | − | отношение площади пика диэтиламиноэтоксиэтанола к площади пика бензилового спирта на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска диэтиламиноэтоксиэтанола, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в диэтиламиноэтоксиэтаноле, %. |

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»)*.*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 32 %—метанол—этилацетат 5:10:85.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,50 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца бутамирата цитрата (А).* В мерную колу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг стандартного образца бутамирата цитрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бутамирата цитрата (Б)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бутамирата цитрата (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бутамирата цитрата (Б) и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (А) (500 мкг), испытуемого раствора (Б) (2 мкг), раствора стандартного образца бутамирата цитрата (А) (2 мкг), раствора стандартного образца бутамирата цитрата (Б) (1 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,5 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 2–3 мин. После охлаждения до комнатной температуры предварительно просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Пластинку помещают в камеру, предварительно насыщенную парами йода в течение 8 ч. При необходимости кристаллы йода слегка растирают в ступке и помещают на дно камеры около 1 г полученного порошка. Пластинку выдерживают до появления хорошо различимых при дневном свете зон адсорбции.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видна зона адсорбции.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата (А) (не более 0,4 %) и не более одной зоны может превышать по совокупности величины и интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата (Б) (0,2 %). Суммарное содержание примесей не должно превышать 1,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают (в вакууме) при температуре 50 °С в течение 4 ч.

**Хлориды.** Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 1,0 г субстанции в 25 мл воды.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 7,0 ЕЭ на 1 мг бутамирата цитрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 20 мл ртути(II) ацетата раствора 0,1 М и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 49,96 мг бутамирата цитрата C18H29NO3∙C6H8O7.

**Хранение.** В плотно укупоренной таре, в защищённом от света месте.

\*Поводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов парентерального применения.