МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бутамирата цитрат, раствор для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Бутамират, раствор для приёма внутрь** |  |  |
| **Butamirati citras solutio ad usum internum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бутамирата цитрат, раствор для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества бутамирата цитрата C18H29NO3·C6H8O7.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Растворы».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бутамирата на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*.Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика бутамирата на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата (раздел «Количественное определение»).

**рН.** От 3,8 до 4,2 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** В соответствии с ОФС «Плотность», метод 1.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3,0 г калия дигидрофосфата и 1,0 г натрия гептансульфоната в 1,0 л воды, прибавляют 1,0 мл триэтиламина и доводят значение рН до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 500:500.

*Растворитель.* Вода—ПФБ 75:25.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 10 мг бутамирата цитрата, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 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 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 10 мл растворителя, выдерживают в течение 10 мин при температуре 50 °C и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

2-Фенилмасляная кислота: (2*RS*)-2-фенилбутановая кислота; CAS 90-27-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 75 → 65 | 25 → 35 |
| 5 – 20 | 65 → 55 | 35 → 45 |
| 20 – 40 | 55 → 20 | 45 → 80 |
| 40 – 50  | 20 | 80 |

Перед каждым вводом пробы хроматографическую колонку уравновешивают ПФА—ПФБ 75:25 в течение не менее 15 мин.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Бутамират – 1 (около 22 мин); 2-фенилмасляная кислота – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бутамирата должно быть не менее 10.

На хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бутамирата и 2-фенилмасляной кислоты должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

*-* *фактор асимметрии* *пика (AS)* бутамирата должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бутамирата, должна составлять не менее 10 000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика 2-фенилмасляной кислоты умножается на 0,3, площадь пика примеси с относительным временем удерживания около 0,6 умножается на 0,5; площадь пика примеси с относительным временем удерживания около 1,5 умножается на 0,2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика 2-фенилмасляной кислоты не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме 2-фенилмасляной кислоты) не должна более чем в 7,5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пик цитрат-аниона и пики, площадь которых составляет менее 0,35 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,07 %).

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 1,3 мг бутамирата цитрата, растворяют в растворителе, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бутамирата цитрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 65 мг (точная навеска) стандартного образца бутамирата цитрата, растворяют в растворителе, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 75 → 40 | 25 → 60 |
| 5 – 8 | 40 → 0 | 60 → 100 |
| 8 – 12 | 0 | 100 |
| 12 – 17 | 75 | 25 |

Перед каждым вводом пробы хроматографическую колонку уравновешивают ПФА—ПФБ 75:25 в течение не менее 10 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца бутамирата цитрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата:

*-* *фактор асимметрии пика (AS)* пика бутамирата должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

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

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бутамирата, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание бутамирата цитрата C18H29NO3·C6H8O7 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙50∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика бутамирата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бутамирата на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бутамирата цитрата, мг; |
|  | *ρ* | **–** | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание бутамирата цитрата в стандартном образце бутамирата цитрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бутамирата цитрата в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».