**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Добутамина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Добутамин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Dobutamini hydrochloridi lyophilisatum ad praeparationem solutionis pro infusionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит добутамина гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества добутамина C18H23NO3.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** Не более 3 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнения с эталоном R6 или B6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

**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 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 35:65.

*Испытуемый раствор А.* Растворяют содержимое одного флакона в растворителе, переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией добутамина около 5 мг/мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 11 мг (точная навеска) стандартного образца добутамина гидрохлорида, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор анисового альдегида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг анисового альдегида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (А), 2,0 мл раствора анисового альдегида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (Б) и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| 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 – 26 | 20 → 65 | 80 → 35 |
| 26 – 35 | 65 | 35 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор А.

*Относительные времена удерживания соединений.* Добутамин – 1 (около 14 мин); анисовый альдегид – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}∙1∙301,38}{S\_{0}∙L∙20∙20∙337,84}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}∙301,38}{S\_{0}∙L∙400∙337,84},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесейна хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | – | площадь пика добутаминана хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (Б); |
|  | *V1* | − | объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора А, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца добутамина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание добутамина гидрохлорида в стандартном образце добутамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество добутамина в одном флаконе, мг; |
|  | *301,38* | – | молекулярная масса добутамина; |
|  | *337,84* | – | молекулярная масса добутамина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей*:

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ)*. ПФБ—ПФА 450:550.

Хроматографируют раствор стандартного образца добутамина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор Б.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (А):

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику добутамина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание добутамина C18H23NO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}∙10∙301,38}{S\_{0}∙L∙20∙1∙337,84}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}∙301,38}{S\_{0}∙L∙2∙337,84},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика добутамина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика добутаминана хроматограмме раствора стандартного образца добутамина гидрохлорида (А); |
|  | *V*1 | − | объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора А, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца добутамина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание добутамина гидрохлорида в стандартном образце добутамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество добутамина в одном флаконе, мг; |
|  | *301,38* | – | молекулярная масса добутамина; |
|  | *337,84* | – | молекулярная масса добутамина гидрохлорида. |

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