МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кленбутерола гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Кленбутерол** |  |  |
| **Clenbuteroli hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (1*RS*)-1-(4-Амино-3,5-дихлорфенил)-2-(*трет*-бутиламино)этан-1-ола гидрохлорид |
|  |
| C12H18Cl2N2O∙HCl | М.м. 313,65 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кленбутерола гидрохлорида C12H18Cl2N2O∙HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических соединений вещество.

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

**Растворимость.** Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в ацетоне.

 **Подлинность**

 *1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 кленбутерола гидрохлорида.

 *2.* *Тонкослойная хроматография (ОФС «Тонкослойная хроматография»).*

 *Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

 *Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор—этанол—толуол0,6:40:60.

 *Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают10  мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кленбутерола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают10 мг стандартного образца кленбутерола гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца кленбутерола гидрохлорида (10 мкг). Пластинку с нанесёнными 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 и опрыскивают натрия нитрита раствором 1 % в 1 М хлористоводородной кислоте, через 10 мин помещают в нафтилэтилендиамина дигидрохлорида раствор 0,4 %, сушат на воздухе и просматривают при дневном свете.

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

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

**Температура плавления**.Около 173 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления»).

**Угол вращения.** От ̶  0,10° до + 0,10° (3 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

 **Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 0,5 г субстанции в 10 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

 **Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 5,0 до 7,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

 *Буферный раствор.* Растворяют 3,0 г натрия декансульфоната и 5,0 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят pH раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

 *Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 200:200:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 100 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

 *Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*.В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси B (1-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(*трет*-бутиламино)этан-1-она гидрохлорид, CAS 37148-49-5), растворяют в 10 мл ПФ и прибавляю 2,5 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора тем же ПФ до метки.

 Примечание

 Примесь А: 4-амино-3,5-дихлорбензальдегид, CAS 62909-66-4.

 Примесь В: 1-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(*трет*-бутиламино)этан-1-он, CAS 69708-36-7.

 Примесь С: 1-(4-амино-3,5-дихлорфенил)энан-1-он, CAS 37148-48-4.

 Примесь D: 1-(4-аминофенил)этан-1-он, CAS 99-92-3.

 Примесь E: 1-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-бромэтан-1-он, CAS 37148-47-3.

 Примесь F: (1*RS*)-1-(4-амино-3-бром-5-хлорфенил)-2-(*трет*-бутиламино)этан-1-ол, CAS 37153-52-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика кленбутерола. |

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

 *Время удерживания кленбутерола* – около 29 мин.

 *Пригодность хроматографической системы*

 На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси B и кленбутерола должно быть не менее 4,0.

 *Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

 – площадь пика любой примеси не должна превышать площадь 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 0,2 %).

 Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

 **Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска).

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

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

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

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

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 50 мл спирта 96 % и 5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,37 мг кленбутерола гидрохлорида C12H18Cl2N2O∙HCl.

 **Хранение**. В защищённом от света месте.