МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бутамирата цитрат** |  | **ФС.2.1.0387** |
| **Бутамират** |  |  |
| **Butamirati citras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H29NO3·C6H8O7 | М.м. 499,55 |
| [18109-81-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

{2-[2-(Диэтиламино)этокси]этил}[(2*RS*)-2-фенилбутаноата] 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1).

Содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % бутамирата цитрата C18H29NO3·C6H8O7 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Порошок белого или светло-жёлтого цвета, слегка воскообразный.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бутамирата цитрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 74 до 78 °C (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 опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

**Родственные примеси**

*1. Примесь 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 хлороформом 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 2,0 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 37,5 мг (точная навеска) диэтиламиноэтоксиэтанола, растворяют в воде и доводят объём раствора водой 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 °C; |
|  |  | 2–8,7 мин | 150–250 °C; |
|  |  | 8,7–30,7 мин | 250 °C; |
|  | инжектор |  | 250 °C; |
|  | детектор |  | 270 °C. |

Хроматографируют контрольный, стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- фактор асимметрии 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 введений).

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

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙8}{B\_{0}∙a\_{1}∙100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$B\_{1}$$ | − | отношение площади пика диэтиламиноэтоксиэтанола к площади пика бензилового спирта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$B\_{0}$$ | − | 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 ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,21 г калия дигидрофосфата и 2,44 г натрия гексансульфоната в 900 мл воды, прибавляют 1,81 мл триэтиламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бутамирата цитрата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бутамирата цитрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца бутамирата цитрата и 3 мг 2-фенилмасляной кислоты (примесь 4), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бутамирата цитрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 2: 2-[2-диэтиламино)этокси]этилфенилсалицилат [47092-75-1].

Примесь 3: (*Е*)-дегибробутамират.

Примесь 4 (2-фенилмасляная кислота): (2*RS*)-2-фенилбутановая кислота [90-27-7].

Примесь 5: *N,N*-диэтил-2-фенилбутанамид [92321-53-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилгексилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика бутамирата. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца бутамирата цитрата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бутамират – 1 (около 13 мин); цитрат-анион – около 0,2; примесь 2– около 0,55; примесь 3– около 0,87; примесь 4– около 1,30; примесь 5– около 3,30.

*Пригодность хроматографической систем*

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 примеси 4 должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика бутамирата должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бутамирата, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси 2 и 3 – 0,5; примесь 4 – 0,3; примесь 5 – 0,2.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бутамирата на хроматограмме раствора стандартного образца бутамирата цитрата; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца бутамирата цитрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание бутамирата цитрата в фармакопейном стандартном образце бутамирата цитрата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- каждой из примесей 2, 3, 4 и 5 – не более 0,15 %;

- любой другой примеси – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пик цитрат-иона и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции (в вакууме) при температуре 50 °C 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 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 в испытании «Сульфатная зола», 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции 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 упаковке, в защищённом от света месте.

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