ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

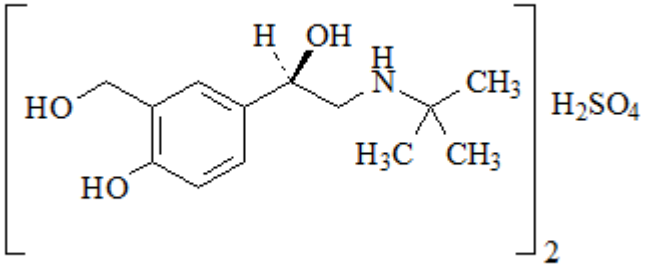
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

САЛЬБУТАМОЛА СУЛЬФАТ

Salbutamoli sulfas

Salbutamol sulfate



$C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$ M_r 576,7
[51022-70-9]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бис[4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенола] сульфат.

Содержание: от 98,0 % до 101,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

***Растворимость*:** легко растворима в воде, практически нерастворима или очень мало растворима в этаноле (96 %) и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Первая идентификация: А, В.

Вторая идентификация: Б, В.

А**. ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

ПРОЕКТ

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *сальбутамола сульфата.*

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

Испытуемый раствор. 12 мг испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения 12 мг фармакопейного стандартного образца *сальбутамола сульфата* растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Условия хроматографирования:

– ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р;

– подвижная фаза: аммиака раствор концентрированный Р – вода Р – этилацетат Р – 2-пропанол Р – метилизобутилкетон Р (3: 18:35:45:50 *об/об/об/об/об*);

– объём наносимой пробы: 1 мкл;

– пробег фронта подвижной фазы: не менее 2/3 длины;

– высушивание: на воздухе;

– детектирование: опрыскивают раствором 1 г/л *метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида Р* в 90 % (*об/об*) растворе *метанола Р*, затем раствором 20 г/л *калия феррицианида Р* в смеси *аммиака раствора концентрированного Р1 и воды Р* (*1:3 об/об*), затем дополнительно опрыскивают раствором 1 г/л *метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида Р* в 90 % (*об/об*) растворе *метанола Р*.

Требование: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения, соответствующая ей по величине и окраске.

В. Испытуемый образец должен давать реакцию (А) на сульфаты (*ОФС «Качественные реакции для идентификации*»).

ПРОЕКТ

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,25 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 25 мл.

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения BY_6».

Кислотность или щёлочность. К 10 мл раствора S, прибавляют 0,15 мл *метилового красного раствора Р* и 0,2 мл *0,01 М раствора натрия гидроксида*; раствор должен окраситься в желтый цвет. При прибавлении не более 0,4 мл *0,01 М раствора хлороводородной кислоты* должна появиться красная окраска.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Все растворы защищают от света.

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе А и доводят объём раствора подвижной фазой А до 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой А до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой А до объёма 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 2 мг фармакопейного стандартного образца сальбутамола *для идентификации пиков* (*содержащего примеси C, F, N, O и P*) растворяют *в 5 мл подвижной фазы А.*

Раствор сравнения (в). Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *сальбутамола примеси J* с помощью ультразвука растворяют в 1 мл испытуемого раствора.

Условия хроматографирования:

ПРОЕКТ

– *колонка:* длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии, октилсилильным, с пористой поверхностью на непористой основе, эндкепированным Р* с размером частиц 2,7 мкм;

– *температура колонки*: 30 °С;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А: 3,45 г натрия дигидрофосфата моногидрата Р* растворяют примерно в 900 мл *воды для хроматографии Р* и прибавляют *0,5 мл триэтиламина Р;* доводят pH до 3,0 с помощью *фосфорной кислоты разбавленной Р* и доводят объём раствора *водой для хроматографии Р до 1000 мл;*

– *подвижная фаза Б: метанол Р — ацетонитрил Р* (35:65 *об/об*);

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–5	95	5
5–25	95→70	5→30
25–27	70	30
27–30	70→10	30→90
30–35	10	90

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*; спектрофотометрический, длина волны 273 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл;

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму к прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *сальбутамола для идентификации пиков* и хроматограмму, полученную с раствором сравнения (б), для идентификации пиков примесей C, F, N, O и P и хроматограмму, полученную с раствором сравнения (в), для идентификации пика примеси J.

Относительная удерживание по *сальбутамолу* (время удерживания – около 5 мин): примесь J – около 0,92; примесь C – около 2,3; примесь N

ПРОЕКТ

(изомер 1) – около 2,84; примесь N (изомер 2) – около 2,86; примесь P – около 2,91; примесь F – около 3,03; примесь O – около 3,07.

Пригодность хроматографической системы

– *разрешение:* не менее 1,5 между пиками примесей F и O на хроматограмме раствора сравнения (б);

– *отношение пик/впадина:*

не менее 2, где H_p – высота над базовой линией пика примеси J, и H_v – высота над базовой линией самой низкой точки кривой, отделяющей этот пик от пика салбутамола на хроматограмме раствора сравнения (в);

не менее 2, где H_p – высота над базовой линией пика примеси N (изомер 1), и H_v – высота над базовой линией самой низкой точки кривой, отделяющей этот пик от пика примеси N (изомер 2) на хроматограмме раствора сравнения (б);

не менее 2, где H_p – высота над базовой линией пика примеси N (изомер 2), и H_v – высота над базовой линией самой низкой точки кривой, отделяющей этот пик от пика примеси P на хроматограмме, полученной с раствора сравнения (б);

Расчет содержания примесей в процентах:

– для каждой примеси используют концентрацию сальбутамола сульфата в растворе сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

– *примесь F:* не более 0,3 %

– *примеси C, O:* для каждой примеси не более 0,15 %;

– *примесь N:* для суммы площадей пиков двух изомеров, не более 0,15 %;

– *неспецифицированные примеси*: не более 0,1 % каждой примеси;

– *сумма примесей*: не более 1,0 %;

– *порог информирования:*0,05 %.

Бор. Не более 50 ppm.

ПРОЕКТ

Испытуемый раствор. К 50 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л *натрия карбоната безводного Р* и 17 г/л *калия карбоната Р*. Выпаривают досуха на водяной бане и высушивают при температуре 120 °С. Быстро прокаливают до полного разрушения органических веществ, охлаждают и прибавляют 0,5 мл *воды Р* и 3,0 мл свежеприготовленного *раствора* 1,25 г/л *куркумина Р* в *уксусной кислоте ледяной Р*. Полученную смесь осторожно нагревают до образования раствора, охлаждают и прибавляют 3,0 мл смеси, приготовленной путём прибавления 5 мл *серной кислоты Р* медленно и при перемешивании к 5 мл *уксусной кислоты ледяной Р*. Перемешивают и выдерживают в течение 30 мин, доводят объём раствора до 100,0 мл *этанолом (96 %)*, фильтруют и используют фильтрат.

Раствор сравнения. 0,572 г *борной кислоты Р* растворяют в 1000,0 мл *воды Р*. 1,0 мл раствора доводят *водой Р* до объёма 100,0 мл. К 2,5 мл этого раствора прибавляют 5 мл раствора, содержащего 13 г/л *натрия карбоната безводного Р* и 17 г/л *калия карбоната Р*, и далее поступают аналогично методике приготовления испытуемого раствора.

Определение оптической плотности (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»*) испытуемого раствора и раствора сравнения проводят в максимуме поглощения при длине волны 555 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора не должна превышать оптическую плотность раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %. Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *муравьиной кислоты Р,*

ПРОЕКТ

прибавляют 35 мл *уксусной кислоты безводной Р* и титруют *0,1 М раствором хлорной кислоты Р*, определяя конечную точку титрования потенциометрически (*ОФС «Потенциометрическое титрование»*).

1 мл *0,1 М раствора хлорной кислоты Р* соответствует 57,67 мг $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: C, F, N, O.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *A, B, D, E, G, H, I, J, K, L, M, P, Q.*

A. 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-метоксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол,

B. 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]фенол,

C. 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-метилфенол,

D. 5-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-гидроксибензальдегид,

E. 4-[(1*RS*)-2-[бензил(*трет*-бутил)амино]-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол,

F. 2,2'-[оксибис(метилен)]бис[4-[(1Ξ)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]фенол],

G. 2-[бензил(*трет*-бутил)амино]-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этанан-1-он,

H. 4-[2-(*трет*-бутиламино)этил]-2-метилфенол,

I. (1*RS*)-1-[4-(бензилокси)-3-(гидроксиметил)фенил]-2-(*трет*-бутиламино)этанол-1-ол,

ПРОЕКТ

J. 2-(*трет*-бутиламино)-1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этан-1-он (сальбутамон),

K. 2-(*трет*-бутиламино)-1-[3-хлор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)фенил]-этан-1-он,

L. 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-хлор-6-(гидроксиметил) фенол,

M. 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-(метоксиметил)фенол,

N. 4-[(1Ξ)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-[[5-[(1Ξ)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-гидроксифенил]метил]-6-(гидроксиметил)фенол,

O. 4-[(1*RS*)-2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-(этоксиметил) фенол,

P. 4-[(1Ξ) -2-(*трет*-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-[[(2Ξ)-2-[гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этокси]метил]фенол,

Q. 4-гидрокси-3-(гидроксиметил)бензальдегид.

ПРОЕКТ