|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенотерола гидробромид** |  | **ФС** |
| **Фенотерол** |  |  |
| **Fenoteroli hydrobromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| *rac*-5-[(1*R*)-Гидрокси-2-{[(2*R*)-1-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]амино}этил]бензол-1,3-диола гидробромид | |
|  | |
| C17H21NO4·HBr | М. м. 384,26 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенотерола гидробромида C17H21NO4·HBr в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в воде и спирте 96 %.

**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 фенотерола гидробромида.

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

Прозрачность раствора. Раствор 2,0 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,2 до 5,2 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,9 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор динатрия гидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 24 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Смешивают 690 мл раствора динатрия гидрофосфата и 10 мл раствора калия дигидрофосфата, доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 8,5±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 350:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 24 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фенотерола гидробромида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 24 мг стандартного образца фенотерола гидробромида (содержит примесь А), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца фенотерола для идентификации пиков (содержит примеси В и С) растворяют в 1,0 мл воды.

Примечание.

Примесь А: *rac*-5-[(1*R*)-гидрокси-2-{[(2*S*)-1-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]амино}этил]бензол-1,3-диол, CAS 107878-38-6;

Примесь В: 2-{[(2*RS*)-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]амино}-1-(3,4-дигидроксифенил)этан-1-он, CAS 1944-11-2;

Примесь С: *rac*-5-[(1*R*)-гидрокси-2-{[(2*R*)-1-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]амино}этил]бензол-1,3-диол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика фенотерола. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца фенотерола гидробромида, раствор сравнения Б, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Фенотерол – 1 (около 7 мин); примесь А – около 1,3; примесь В – около 2,0; примесь С – около 2,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образца фенотерола гидробромида. Для идентификации пиков примесей В и С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца фенотерола гидробромида *разрешение* (*RS*) между пиками фенотерола и примеси А должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примесей В и С должно быть не менее 1,5.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 4,0 %);

– площадь пика примеси С не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей (за исключением примеси А) не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Железо.** Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 2).

*Испытуемый раствор.* Зольный остаток, полученный после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») растворяют в 2,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и доводят объём раствора водой до 10 мл.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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 0,6 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 5,0 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и 2,0 мл железа(III) аммония сульфата раствор 10 %. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления оранжевого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 38,43 мг фенотерола гидробромида C17H21NO4·HBr.

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