**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Салметерола ксинафоат** |  | **ФС** |
| **Салметерол** |  |  |
| **Salmeteroli xinafoas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| (1*RS*)-1-[4-Гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]-2-{[6-(4-фенилбутокси)гексил]амино}этанола 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат  |
|  |
| C25H37NO4⋅C11H8O3 | М.м. 603,7  |

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % салметерола ксинафоата C25H37NO4⋅C11H8O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в воде и в метиленхлориде.

**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 салметерола ксинафоата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика салметерола на хроматограмме раствора стандартного образца салметерола ксинафоата (раздел «Количественное определение»).

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

Все растворы защищают от света.

*Раствор натрия лаурилсульфата.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 28,84 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Смешивают 240 мл аммония ацетата раствора 0,1 М и 240 мл раствора натрия лаурилсульфата, доводят значение рН до 2,70±0,05 уксусной кислотой ледяной и прибавляют 520 мл ацетонитрила.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 11 мг стандартного образца салметерола ксинафоата для проверки пригодности системы (содержит примеси Е и G) в 2,0 мл растворителя.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 5 мг стандартного образца салметерола ксинафоата для идентификации пиков (содержит примесь D) в 1,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь D: 1-[4-[2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этокси]-3-(гидроксиметил)фенил]-2-[[6-(4-фенилбутокси)гексил]амино]этанол, CAS 1391052-04-2.

Примесь E: 1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил] -2-[[6-(1-метил-3-фенилпропокси)гексил]амино]этанол, CAS 108928-81-0.

Примесь G: 1-[4-гидрокси-3-[[[2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил[6-(4-фенилбутокси)гексил]амино]метил]фенил]-2-[[6-(4-фенилбутокси)гексил]амино]этанол, CAS 1391051-88-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 16 | 100  | 0 |
| 16 – 36 | 100 → 30 | 0 → 70 |
| 36 – 45 | 30 | 70 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Салметерол – 1 (около 13 мин); ксинафоевая кислота – около 0,2; примесь D – около 0,8; примесь Е – около 0,9; примесь G – около 2,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Е и салметерола должно быть не менее 10.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙10∙1∙1∙1}{S\_{0}∙10∙100∙10}∙100=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика салметерола на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

− каждой из примесей D и G - не более 0,2 %;

− единичной неидентифицированной примеси - не более 0,10 %;

− сумма примесей - не более 0,5 %;

Не учитывают пик ксинафоевой кислоты и пики менее 0,05 %.

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца салметерола ксинафоата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца салметерола ксинафоата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, полученного в разделе «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 16 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца салметерола ксинафоата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца салметерола ксинафоата *относительное стандартное отклонение* площади пика салметерола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси Е и салметерола должно быть не менее 10.

Содержание салметерола ксинафоата C25H37NO4⋅C11H8O3 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика салметерола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика салметерола на хроматограмме раствора стандартного образца салметерола ксинафоата; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца салметерола ксинафоата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание салметерола ксинафоата в стандартном образце салметерола ксинафоата, %. |

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