МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ипратропия бромид+Фенотерола гидробромид, раствор для ингаляций** |  | **ФС** |
| **Ипратропия бромид+Фенотерол, раствор для ингаляций** |  |  |
| **Ipratropii bromidi et fenoteroli hydrobromidi solutio pro inhalationibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ипратропия бромид+фенотерола гидробромид, раствор для ингаляций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и нижеприведенным требованиям.

Содержит ипратропия бромид моногидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ипратропия бромида C20H30BrNO3.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % фенотерола гидробромида C17H21NO4·HBr от заявленного количества.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ипратропия на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фенотерола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция*. Препарат должен давать реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным или должен выдерживать сравнение с эталоном 7 любого подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор динатрия гидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 24,0 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Смешивают 690 мл раствора динатрия гидрофосфата и 10 мл раствора калия дигидрофосфата, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 8,50±0,05, прибавляют 350 мл метанола и перемешивают.

*Растворитель.* Вода—метанол 500:500.

*Испытуемый раствор*. При необходимости препарат разводят растворителем до получения раствора с концентрацией ипратропия бромида 0,25 мг/мл и фенотерола гидробромида 0,5 мг/мл.

Примечание. В случае невозможности достижения указанных количеств в одном испытуемом растворе, готовят два испытуемых раствора из отдельных объёмов препарата.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 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 пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг стандартного образца ипратропия бромида и 5 мг стандартного образца примеси B ипратропия, растворяют в 15 мл растворителя, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

К содержимому флакона стандартного образца фенотерола для идентификации пиков (содержит примеси A, B и C фенотерола) прибавляют 3,0 мл полученного раствора.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь Bипратропия: (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-{[(2*RS*)-3-гидрокси-2-фенилпропаноил]окси}-8-метил-8-(пропан-2-ил)-8 азониабицикло[3.2.1]октана бромид, CAS 58073-59-9.

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 55 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Фенотерол – 1 (около 17 мин); ипратропий – около 0,66; примесь B ипратропия – около 0,73; примесь A фенотерола – около 1,3; примесь B фенотерола – около 2,1; примесь C фенотерола – около 2,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для каждого из пиков ипратропия и фенотерола должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками ипратропия и примеси B ипратропия должно быть не менее 1,0;

*- разрешение (RS)* между пиками фенотерола и примеси A фенотерола должно быть не менее 3,0;

*- разрешение (RS)* между пиками примеси B фенотерола и примеси C фенотерола должно быть не менее 1,5;

*- фактор асимметрии пика (AS)* ипратропия должен быть не более 3,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* фенотерола должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков фенотерола и ипратропия должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков фенотерола и ипратропия должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси B фенотерола умножают на 0,6.

Содержание примеси B ипратропия в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙20∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙2},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси B ипратропия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ипратропия на хроматограмме раствора сравнения. |

Содержание каждой из примесей A, B и C фенотерола, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙20∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙2},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей A, B и C фенотерола на хроматограмме испытуемого раствора |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фенотерола на хроматограмме раствора сравнения. |

Содержание любой неидентифицированной примеси, в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A фенотерола – не более 4,0 %;

- примесь B фенотерола – не более 0,2 %;

- примесь C фенотерола – не более 0,3 %.

- примесь B ипратропия – не более 0,3 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей (кроме примеси A фенотерола) – не более 0,6 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Объём содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий 1,25 мг ипратропия бромида и 2,5 мг фенотерола гидробромида, и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание. В случае невозможности достижения указанных количеств в одном испытуемом растворе, готовят два испытуемых раствора из отдельных объёмов препарата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 100 мг (точная навеска) стандартного образца фенотерола гидробромида и 52 мг (точная навеска) стандартного образца ипратропия бромида моногидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Ипратропий – около 11 мин, фенотерол – около 17 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* ипратропия должен быть не более 3,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* фенотерола должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков фенотерола и ипратропия должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков фенотерола и ипратропия должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание ипратропия бромида C20H30BrNO в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙2,5∙412,4 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙25∙430,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙412,4 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙40∙430,4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ипратропия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ипратропия на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца ипратропия бромида моногидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание ипратропия бромида моногидрата в стандартном образце ипратропия бромида моногидрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ипратропия бромида в препарате, мг/мл; |
|  | *412,4* | – | молекулярная масса ипратропия бромида; |
|  | *430,4* | – | молекулярная масса ипратропия бромид моногидрата. |

Содержание фенотерола гидробромида C17H21NO4·HBr в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙2,5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙40} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фенотерола на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика фенотерола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца фенотерола гидробромида, мг; |
|  | *P* | − | содержание фенотерола гидробромида в стандартном образце фенотерола гидробромида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество фенотерола гидробромида в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».