МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Формотерола фумарат, аэрозоль для ингаляций дозированный** |  | **ФС** |
| **Формотерол, аэрозоль для ингаляций дозированный** |  |  |
| **Formoteroli fumaratis aërosolum pro inhalationibus divisum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат формотерола фумарат, аэрозоль для ингаляций дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества формотерола фумарата дигидрата (C19H24N2O4)2·C4H4O4·2H2O.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика формотерола на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б) (раздел «Количественное определение»).

**Давление в упаковке.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

**Герметичность упаковки.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи», метод 1.

**Механические включения.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

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

Растворы, содержащие формотерола фумарат и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,4 г натрия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят значение рН до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Метанол.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 40:60.

*Испытуемый раствор.* Методика вскрытия баллонов и удаления пропеллента должна быть приведена в нормативной документации производителя. Содержимое баллона смывают растворителем и готовят раствор формотерола фумарата в растворителе с концентрацией около 17 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 17 мг (точная навеска) стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и 10 мг примеси G, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 3 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 2,5 мл раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (А) и доводят объём раствора стандартным раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б) 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.

Примечание

Примесь А: 2-амино-4-(1-гидрокси-2-{[1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)фенол, CAS 150513-24-9.

Примесь G: (2*RS*)-1-(4-метоксифенил)пропан-2-амин, CAS 64-13-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 223 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–12 | 88→20 | 6→74 | 6 |
| 12–17 | 20 | 74 | 6 |
| 17–18 | 20→88 | 74→6 | 6 |
| 18–23 | 88 | 6 | 6 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Формотерол – 1 (около 6 мин); фумаровая кислота – 0,36; примесь G – около 0,81; примесь А – около 0,90.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика формотерола должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками формотерола и примеси А должно составлять не менее 2.

На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* формотерола должен быть не менее 0,65 и не более 1,34;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика формотерола и примеси А должно быть не более 8,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножают на 1,21.

Содержание примеси А в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1∙2}{S\_{0}∙L∙100∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙50000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество формотерола фумарата дигидрата в одном баллоне, мг. |

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1∙2∙840,9}{S\_{0}∙L∙100∙100∙10∙804,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙840,9}{S\_{0}∙L∙50000∙804,9},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика формотерола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание формотерола фумарата в стандартном образце формотерола фумарата дигидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество формотерола фумарата дигидрата в одном баллоне, мг; |
|  | 804,9 | – | молекулярная масса формотерола фумарата; |
|  | 840,9 | – | молекулярная масса формотерола фумарата дигидрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,5 %;

- примесь G – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 4,0 %.

Не учитывают пик фумаровой кислоты и пики, площадь которых менее основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Количество доз.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

**Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования).** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор рН 10,0.* Растворяют 0,79 г аммония гидрокарбоната в 800 мл воды и доводят значение рН до 10,00±0,05 раствора аммиака раствором 6 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 3,5.* Растворяют 2,4 г натрия дигидрофосфата в 800 мл воды и доводят значение рН до 3,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор рН 10,0 470:530.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор рН 3,5 40:60.

*Испытуемый раствор.* Процедуру отбора дозы проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций «Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования)». Каждую пробу растворяют в объёме растворителя, необходимом для получения раствора с концентрацией формотерола фумарата дигидрата около 0,6 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком до полного растворения, и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30 × 4,6 мм, силикагель фенилгексилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 223 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика формотерола. |

Хроматографируют раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата:

*-* *фактор асимметрии пика* *(AS)* формотерола должен быть не более 2;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика формотерола должен быть не более 8,0 % (6 определений).

Содержание формотерола фумарата дигидрата (C19H24N2O4)2·C4H4O4·2H2O в одной дозе в мкг (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1∙840,9∙1000}{S\_{0}∙200∙100∙804,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙840,9}{S\_{0}∙20∙804,9},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика формотерола фумарата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика формотерола фумарата на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание формотерола фумарата в стандартном образце формотерола фумарата дигидрата, %; |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 804,9 | – | молекулярная масса формотерола фумарата; |
|  | 840,9 | – | молекулярная масса формотерола фумарата дигидрата. |

**Респирабельная фракция.** В соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б):

*- фактор асимметрии пика (AS)* формотерола должен быть не менее 0,65 и не более 1,34;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика формотерола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание формотерола фумарата дигидрата (C19H24N2O4)2·C4H4O4·2H2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1∙840,9}{S\_{0}∙L∙100∙10∙804,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙840,9}{S\_{0}∙L∙1000∙804,9},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика формотерола на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика формотерола на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата (Б); |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание формотерола фумарата в стандартном образце формотерола фумарата дигидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество формотерола фумарата дигидрата в одном баллоне, мг; |
|  | 804,9 | – | молекулярная масса формотерола фумарата; |
|  | 840,9 | – | молекулярная масса формотерола фумарата дигидрата. |

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