МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Формотерола фумарат, ФС**

**капсулы с порошком для ингаляций**

**Формотерол,**

**капсулы с порошком для ингаляций**

**Formoteroli fumaratis**

**capsullae cum pulvere pro inhalationibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат формотерола фумарат, капсулы с порошком для ингаляций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества формотерола фумарата дигидрата (C19H24N2O4)2·C4H4O4·2H2O.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

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

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

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 6,1 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 1,03 г натрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведенной 10 % или натрия гидроксида раствором 8,5 % до 6,0±0,1, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,73 г натрия гидрофосфата моногидрата и 0,35 г фосфорной кислоты, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведенной до 3,1±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель*. Ацетонитрил—буферный раствор 16:84.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,12 мг формотерола фумарата, встряхивают с 3,5 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*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 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 5 мг стандартного образца формотерола фумарата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, C, D, E, F и G, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 2-амино-4-(1-гидрокси-2-{[1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)фенол, CAS 150513-24-96.

Примесь B: *N*-{2-гидрокси-5-[(1*RS*)-1-гидрокси-2-{[1-(4-метоксифенил)этил]амино}этил]фенил}формамид, CAS 1224588-66-2.

Примесь C: *N*-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{[1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)фенил]ацетамид, CAS 1795135-61-3.

Примесь D: *N*-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{метил[1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)фенил]формамид, CAS 1795133-96-8.

Примесь E: *N*-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{[1-(3-метил-4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)фенил]формамид, CAS 1616967-26-0.

Примесь F: *N*-[2-гидрокси-5-(1-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{[1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)анилино]-2-{[1-(4-метоксифенил)пропан-2-ил]амино}этил)фенил]формамид, CAS 1795129-59-7.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм силикагель октилсилильный для хроматографии, размер частиц 5 мкм, размер пор 8 нм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим**хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 16 | 84 |
| 10–37 | 16→70 | 84→30 |
| 37-40 | 70→16 | 30→84 |
| 40-55 | 16 | 84 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу формотерола фумарата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, C, D, E, F и G.

*Относительное время удерживания соединений*. Формотерол – 1 (около 11 мин); фумаровая кислота – около 0,15; примесь G – около 0,4; примесь A – около 0,5; примесь B  – около 0,7; примесь C – около 1,2; примесь D – около 1,3; примесь E – около 1,7; примесь F – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии пика (AS)* формотерола должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика формотерола должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику формотерола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна более чем в два раза превышать площадь пика формотерола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика формотерола на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %).

Не учитывают пик фумаровой кислоты, а также пики, площадь которых менее площади пика формотерола на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования).** Определение проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими уточнениями.

*Испытуемый раствор.* Процедуру отбора дозы проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций. Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования)». Каждую пробу растворяют в точном объёме растворителя, необходимом для получения раствора с концентрацией формотерола фумарата дигидрата 0,24 мкг/мл.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Содержание формотерола фумарата дигидрата (C19H24N2O4)2·C4H4O4·2H2Oв одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙2∙P∙F}{S\_{0}∙50∙20∙20∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙5000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*0 | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата; |
|  | *S*1 | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание формотерола фумарата дигидрата в стандартном образце формотерола фумарата дигидрата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание формотерола фумарата дигидрата в одной капсуле, мг. |

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**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»).

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1 мл фосфорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—раствор А 15:15:70.

*Растворитель.* Метанол—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 60 мкг формотерола фумарата дигидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 12 мг (точная навеска) стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, прибавляют 35 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования: | 3-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* формотерола должен быть не более 2,0;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику формотерола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание формотерола фумарата дигидрата (C19H24N2O4)2·C4H4O4·2H2Oв процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙2∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙20∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*0 | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата; |
|  | *S*1 | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка содержимого капсул, мг |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание формотерола фумарата дигидрата в стандартном образце формотерола фумарата дигидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание формотерола фумарата дигидрата в одной капсуле, мг. |

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