МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Формотерола фумарат, ФС**

**порошок для ингаляций дозированный**

**Формотерол,**

**порошок для ингаляций дозированный**

**Formoteroli fumaratis**

**pulvis pro inhalationibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат формотерола фумарат, порошок для ингаляций дозированный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», 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 «Порошки».

**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 10 мл помещают точную навеску порошка, соответствующую около 0,24 мг формотерола фумарата дигидрата, встряхивают с 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 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 для проверки пригодности хроматографической системы 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, обрабатывают ультразвуком до 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 | 15 × 0,46 см 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 для проверки пригодности хроматографической системы.

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

*Относительные времена удерживания соединений*. Формотерол – 1 (около 11 мин); 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 для проверки пригодности хроматографической системы:

- *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).

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 каждой из примесей А, B, C, D, E, F, G не должна более чем в два раза превышать площадь пика формотерола на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 1,0 %);

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

Не учитывают пик с относительным временем удерживания около 0,15, а также пики, площадь которых менее площади пика формотерола на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** От 4,5 % до 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) порошка.

**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.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,03 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 6,1 г натрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 75:25.

*Испытуемый раствор*. Процедуру отбора дозы проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций». Готовят раствор препарата с ожидаемой концентрацией 100 мкг/мл в ПФ.

*Раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, растворяют в ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура автоматического пробоотборника | 4 ºС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования: | 15 мин. |

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 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙F}{S\_{0}∙100∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙1000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S0* | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата; |
|  | *S1* | **–** | 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 дозе, мг. |

**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»).

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,03 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 6,1 г натрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 75:25.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого упаковки, соответствующую около 1 мг формотерола фумарата дигидрата, растворяют в 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца формотерола фумарата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, растворяют в 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура автоматического пробоотборника | 4 ºС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования: | 15 мин. |

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 5000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S0* | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме раствора стандартного образца формотерола фумарата дигидрата; |
|  | *S1* | **–** | площадь пика формотерола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца формотерола фумарата дигидрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка, г |
|  | *P* | **–** | содержание формотерола фумарата дигидрата в стандартном образце формотерола фумарата дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание формотерола фумарата дигидрата в порошке, мг/г. |

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