**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Салметерола ксинафоат** |  | **ФС.2.1.0568** |
| **Салметерол** |  |  |
| **Salmeteroli xinafoas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H37NO4⋅C11H8O3 | М.м. 603,7  |
| [94749-08-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*RS*)-1-[4-Гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]-2-{[6-(4-фенилбутокси)гексил]амино}этанола 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат.

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.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного 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»).

ИСПЫТАНИЯ

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 28,84 г натрия лаурилсульфата в 1000 мл воды. В химический стакан помещают 240 мл полученного раствора прибавляют 240 мл аммония ацетата раствора 0,1 М и доводят значение pH уксусной кислотой ледяной до 2,7, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и прибавляют 520 мл ацетонитрила.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 500:500.

*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.

*Стандартный раствор.* Растворяют 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца салметерола ксинафоата для идентификации пиков (содержащего примесь D) в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 11 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца салметерола ксинафоата для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси Е и G) в 2,0 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 [1391052-04-2].

Примесь E: 1-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил] -2-[[6-(1-метил-3-фенилпропокси)гексил]амино]этанол [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 [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 проверки пригодности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор сравнения А 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.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примеси Е и G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора.

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика любой примесина хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика любой примесив субстанции на хроматограмме раствора сравнения А. |

*Допустимое содержание примесей:*

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

- любой другой примеси – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пик ксинафоевой кислоты и пики площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (менее 0,05 %).

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 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).* Растворяют 28,84 г натрия лаурилсульфата в 1000 мл воды. В химический стакан помещают 240 мл полученного раствора прибавляют 240 мл аммония ацетата раствора 0,1 М и доводят значение pH уксусной кислотой ледяной до 2,7, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и прибавляют 520 мл ацетонитрила.

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

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

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

Хроматографируют раствор сравнения, раствор стандартного образца салметерола ксинафоата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Салметерол – около 16 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *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:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика салметерола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика салметерола на хроматограмме раствора стандартного образца салметерола ксинафоата; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца салметерола ксинафоата, мг; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание салметерола ксинафоата в фармакопейном стандартном образце салметерола ксинафоата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.