МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фенотерола гидробромид** |  | **ФС** |
| **Фенотерол** |  |  |
| **Fenoteroli hydrobromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H21NO4·HBr | М.м. 384,26 |
| [1944-12-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*rac*-5-[(1*R*)-Гидрокси-2-{[(2*R*)-1-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]амино}этил]бензол-1,3-диола гидробромид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % фенотерола гидробромида C17H21NO4·HBr в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, очень легко растворим или легко растворим в метаноле, легко растворим в спирте 96 % и 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 фенотерола гидробромида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Раствор 2,0 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 4,2 до 5,2 (4 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

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

*Буферный раствор.* Смешивают 690 мл раствора динатрия гидрофосфата и 10 мл раствора калия дигидрофосфата, доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 8,5.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 350:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 24 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом для проверки пригодности системы, содержащим примеси А, В и С, растворяют в 1 мл воды.

Примечание

Примесь А: *rac*-5-[(1*R*)-гидрокси-2-{[(2*S*)-1-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]амино}этил]бензол-1,3-диол [107878-38-6].

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Фенотерол гидробромид – 1 (около 7 мин); примесь А – около 1,3; примесь С – около 2,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиковпримесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу для проверки пригодности системы, содержащему примеси А, В и С, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

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

- *разрешение (RS)* между пиками примеси В и С должно быть не менее 1,5.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножают на 0,6.

*Допустимое содержание примесей:*

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика фенотерола гидробромида на хроматограмме раствора сравнения А (не более 4,0 %);

- площадь пика примеси С не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика фенотерола гидробромида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси В не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика фенотерола гидробромида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь пика фенотерола гидробромида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме А, не должна превышать трёхкратную площадь пика фенотерола гидробромида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика фенотерола гидробромида на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Железо.** Не более 0,001 % (ОФС «Железо», метод 2).

*Испытуемый раствор.* Зольный остаток, полученный после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола») растворяют в 2,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и доводят объём раствора водой до 10 мл.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,6 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды, прибавляют 5,0 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, 25,0 мл серебра нитрата раствора 0,1 М и 2,0 мл железа(III) аммония сульфата раствор 10 %. Полученный раствор титруют аммония тиоцианата раствором 0,1 М до появления оранжевого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл серебра нитрата раствора 0,1 М соответствует 38,43 мг фенотерола гидробромида C17H21NO4·HBr.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.