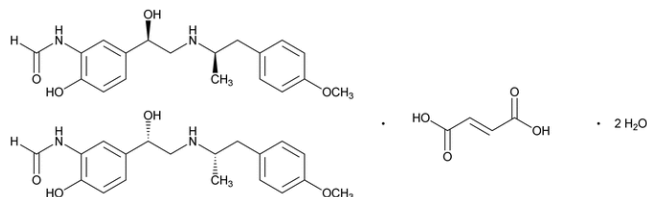


Fumarato de Formoterol

Cambio en la redacción:



$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$ Δ 840,92

Formamide, N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[1-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl]amino]ethyl]phenyl], (*R**,*R**)-, fumarate (2:1) (salt), dihydrate; Δ (IRA 1-ene-2020)

Fumarato (sal) de (\pm)-2'-hidroxi-5'-[(*R**)-1-hidroxi-2-[[(*R**)-*p*-metoxi- α -metilfenetil]amino]etil]formanilida (1:2), dihidrato [183814-30-4].

Δ Anhidro

$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ 804,89
[43229-80-7]. Δ (IRA 1-ene-2020)

DEFINICIÓN

El Fumarato de Formoterol contiene no menos de 98,5% y no más de 101,5% de fumarato de formoterol [$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$], calculado con respecto a la sustancia anhidra.

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- A.** Δ PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*; Δ (IRA 1-ene-2020) (197K) Δ o (197A) Δ (IRA 1-ene-2020)
- B.** El tiempo de retención del pico de formoterol de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

PROCEDIMIENTO

Δ Proteger las soluciones de fumarato de formoterol de la luz. Δ (IRA 1-ene-2020)

Solución amortiguadora: 6,1 g/L de fosfato monobásico de sodio y 1,0 g/L de fosfato dibásico de sodio dihidrato en agua. [NOTA—El pH es 6,0 \pm 0,1.]

Solución A: 3,7 g/L de fosfato monobásico de sodio y 0,35 g/L de ácido fosfórico en agua. [NOTA—El pH es 3,1 \pm 0,1.]

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	84	16
10	84	16
12,7	30	70
12,8	84	16
18	84	16

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (16:84)

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Fumarato de Formoterol USP en *Diluyente*

Solución muestra: 0,2 mg/mL de Fumarato de Formoterol en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 214 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Velocidad de flujo: Δ 1 (IRA 1-ene-2020) mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 0,73 Δ % (IRA 1-ene-2020)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de fumarato de formoterol

[($C_{19}H_{24}N_2O_4$)₂ · C₄H₄O₄] en la porción de Fumarato de Formoterol tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de formoterol de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de formoterol de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Fumarato de Formoterol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de Fumarato de Formoterol en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 98,5%–101,5% con respecto a la sustancia anhidra

IMPUREZAS

RESIDUO DE INCINERACIÓN (281)

Muestra: 1 g

Criterios de aceptación: No más de 0,1%

Cambio en la redacción:

IMPUREZAS ORGÁNICAS

Δ Proteger las soluciones de fumarato de formoterol de la luz. Δ (IRA 1-ene-2020)

Solución amortiguadora, Solución A, Solución B y Diluyente: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Fase móvil: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	84	16
10	84	16
37	30	70
40	84	16
55	84	16

Solución de aptitud del sistema: Δ 0,2 mg/mL de ER Fumarato de Formoterol USP y 2 μ g/mL de ER Compuesto Relacionado A de Formoterol USP, de ER Compuesto Relacionado C de Formoterol USP y de ER Compuesto Relacionado D de Formoterol USP Δ (IRA 1-ene-2020) en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver antes de la dilución final.

Δ **Solución de sensibilidad:** 0,1 μ g/mL de ER Fumarato de Formoterol USP en *Diluyente* Δ (IRA 1-ene-2020)

Solución muestra: ▲ 0,2▲ (IRA 1-ene-2020) mg/mL de Fumarato de Formoterol en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver antes de la dilución final.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 214 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* ▲ y *Solución de sensibilidad*▲ (IRA 1-ene-2020)

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para los picos se listan en la *Tabla 3*.]

Requisitos de aptitud

Resolución: ▲No menos de 2,0 entre formoterol y compuesto relacionado C de formoterol; y no menos de 1,5 entre compuesto relacionado C de formoterol y compuesto relacionado D de formoterol,▲ (IRA 1-ene-2020)

Solución de aptitud del sistema

▲**Relación señal-ruido:** No menos de 10, *Solución de sensibilidad*▲ (IRA 1-ene-2020)

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Fumarato de Formoterol tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_T = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra*

F = factor de respuesta relativa para cada pico (ver la *Tabla 3*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*. ▲El umbral de informe es▲ (IRA 1-ene-2020) 0,05%.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
▲2-Aminopropil anisol ^a ▲ (IRA 1-ene-2020)	0,4	1,0	0,1
Compuesto relacionado A de formoterol	0,5	0,57	0,3
▲Desmetil formoterol ^b ▲ (IRA 1-ene-2020)	0,7	1,0	0,2
Formoterol	1,0	—	—
Compuesto relacionado C de formoterol	1,2	1,0	0,2
Compuesto relacionado D de formoterol	1,3	1,0	0,2
▲3-Metil formoterol ^c ▲ (IRA 1-ene-2020)	1,8	1,0	0,1
▲Dímero de formoterol ^{d,e} ▲ (IRA 1-ene-2020)	2,0	1,0	0,2
▲N-Bencil formoterol ^f ▲ (IRA 1-ene-2020)	2,2	1,0	0,1
Cualquier impureza individual no especificada	—	1,0	0,10

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Impurezas totales	—	—	0,5

^a 1-(4-Metoxifenil)propan-2-amina.

^b N-(2-Hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)amino]etil)fenil)formamida.

^c N-[2-Hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[[1-(4-metoxi-3-metilfenil)propan-2-il]amino]etil)fenil]formamida.

^d N-[2-Hidroxi-5-(1-[[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[[1-(4-metoxifenil)propan-2-il]amino]etil)fenil]amino]-2-[[1-(4-metoxifenil)propan-2-il]amino]etil)fenil]formamida.

^e Cuando están presentes en el cromatograma, los diastereómeros de dímero de formoterol aparecerán como varios picos superpuestos, para los que el área total del pico debe ser evaluado.

^f N-{[(RS)-2-(Bencil[(RS)-1-(4-metoxifenil)propan-2-il]amino)-1-hidroxi]etil]-2-hidroxifenil}formamida.

Cambio en la redacción:**• LÍMITE DE COMPUESTO RELACIONADO I DE FORMOTEROL**

Solución amortiguadora: 4,2 g/L de fosfato tribásico de potasio. Ajustar con hidróxido de potasio o ácido fosfórico a un pH de 12,0 ± 0,1.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (12:88)

Solución de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de ER Mezcla de Resolución de Fumarato de Formoterol USP ▲en agua▲ (IRA 1-ene-2020)

Solución muestra: 0,1 mg/mL de Fumarato de Formoterol ▲en agua▲ (IRA 1-ene-2020)

Solución muestra diluida: 0,2 µg/mL de Fumarato de Formoterol, a partir de *Solución muestra* ▲en agua▲ (IRA 1-ene-2020)

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L67

Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

▲**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de formoterol▲ (IRA 1-ene-2020)

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para formoterol y compuesto relacionado I de formoterol son 1,0 y 1,17, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Cociente entre el pico y el valle: No menos de 2,5 para compuesto relacionado I de formoterol y formoterol

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución muestra diluida*

Criterios de aceptación: No más de 0,3%; el área del pico de diastereómero de formoterol de la *Solución muestra* es no más de 1,5 veces el área del pico de fumarato de formoterol de la *Solución muestra diluida*.

PRUEBAS ESPECÍFICAS**• pH (791)**

Solución muestra: 1 mg/mL en agua

Criterios de aceptación: 5,5–6,5

• DETERMINACIÓN DE AGUA (921), Método I: 4,0%–5,0%**REQUISITOS ADICIONALES**

• ENVASADO Y ALMACENAMIENTO: Conservar en envases bien cerrados y resistentes a la luz.

Cambio en la redacción:

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Fumarato de Formoterol USP

ER Mezcla de Resolución de Fumarato de Formoterol USP
Mezcla de formoterol y compuesto relacionado I de formoterol.

Compuesto relacionado I de formoterol: ▲ *N*-(2-Hidroxi-5-[[*(RS)*-1-hidroxi-2-[[*(SR)*-1-(4-metoxifenil)propan-2-il]amino]etil]fenil)formamida.

ER Compuesto Relacionado A de Formoterol USP
2-Amino-4-(1-hidroxi-2-((1-(4-metoxifenil)propan-2-il)amino)etil)fenol.

$C_{18}H_{24}N_2O_3$ 316,39

ER Compuesto Relacionado C de Formoterol USP
Fumarato de *N*-(2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[[1-(4-metoxifenil)propan-2-il]amino)etil]fenil)acetamida.
 $(C_{20}H_{26}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ 832,95

ER Compuesto Relacionado D de Formoterol USP
Fumarato de *N*-(2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[[1-(4-metoxifenil)propan-2-il]

(metil)amino)etil]fenil)formamida.
 $(C_{20}H_{26}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ 832,95▲ (IRA 1-ene-2020)