МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Будесонид ФС**

**Будесонид**

**Budesonidum Взамен ФС 42-3830-99**

16α,17α-[(1*RS*)-Бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C25H34O6 | М.м. 430,5 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % будесонда (смесь эпимеров A и B) C25H34O6 в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**. *1. ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца будесонида.

*2. Тонкослойная хроматография*.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Смесь 1,2 мл воды и 8 мл метанола прибавляют к смеси 15 мл эфира и 77 мл метиленхлорида.

*Смесь растворителей*. Метанол – метиленхлорид  10:90.

*Испытуемый раствор*. 25 мг субстанции растворяют в 10 мл смеси растворителей.

*Раствор стандартного образца*. 25 мг стандартного образца будесонида растворяют в 10 мл смеси растворителей.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 12,5 мг стандартного образца триамцинолона ацетонида (11β,21-дигидрокси-16α,17α-[пропан-2,2-диилбис(окси)]прегна-1,4-диен-3,20-дион, CAS76-25-5) растворяют в 5 мл раствора стандартного образца.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и анализируют двумя способами.

Способ А. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и по совокупности величины и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца.

Способ Б. Пластинку опрыскивают спиртовым раствором серной кислоты, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до проявления пятен на хроматограммах, охлаждают и просматривают при дневном и УФ-свете при длине волны 365 нм. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и по совокупности величины и окраски (при просмотре при дневном свете) или флуоресценции (при просмотре в УФ-свете при длине волны 365 нм) должно соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны две зоны адсорбции.

*3. Качественная реакция*. Около 2 мг субстанции растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты. В течение 5 мин раствор окрашивается в жёлтый цвет, который в течение 30 мин изменяется на коричневый или красно-коричневый. Раствор осторожно выливают в 10 мл воды и перемешивают. Раствор приобретает светло-жёлтый цвет, сохраняя прозрачность.

*4. Качественная реакция*. Около 1 мг субстанции растворяют в 2 мл раствора фосфорномолибденовой кислоты в смеси 10 мл 8,5 % раствора гидроксида натрия, 15 мл воды и 25 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор нагревают в течение 5 мин на водяной бане, охлаждают в течение 10 мин в ледяной воде и прибавляют 3 мл 8,5 % раствора гидроксида натрия. Раствор должен окраситься в синий цвет.

**Температура плавления**. От 248 до 258 °C (с разложением, ОФС «Температура плавления», скорость нагрева 3,5 °C/мин).

**Удельное вращение**. От +102 до +108 в пересчете на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в хлороформе, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные соединения**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Определение проводят в защищённом от света месте, все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА)*: Этанол – ацетонитрил – фосфатный буферный раствор pH 3,2 2:32:68.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*:Ацетонитрил – фосфатный буферный раствор pH 3,2 50:50.

*Смесь растворителей*. Ацетонитрил – фосфатный буферный раствор pH 3,2 32:68.

*Испытуемый раствор.* Около 50,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят до метки фосфатным буферным раствором pH 3,2.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5,0 мг стандартного образца будесонида для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, D, G, K и L) помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 1,5 мл ацетонитрила и доводят до метки фосфатным буферным раствором pH 3,2.

Примечание:

примесь А: 11β,16α,17α,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион (CAS 13951-70-7);

примесь D: 16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β,21-дигидрокси-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-аль (смесь эпимеров, CAS 85234-63-5);

примесь G: 16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (смесь эпимеров, CAS 137174-25-5);

примесь K: {16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β-гидрокси-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ил}ацетат (смесь эпимеров, CAS 51333-05-2);

примесь L: 16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-21-гидроксипрегна-1,4-диен-3,11,20-трион (смесь эпимеров, CAS 216453-74-6).

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | – | 15,0 × 0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 3 мкм; |
| Скорость потока | – | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | – | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | – | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–38 | 100 | 0 | Изократический |
| 38–50 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 50–60 | 0 | 100 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной при выполнении следующих условий.

На хроматограмме раствора сравнения:

– соотношение сигнал/шум (*S/N*) для меньшего из пиков эпимеров будесонида не менее 10;

– фактор асимметрии (*As*) пиков эпимеров будесонида не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение, рассчитанное по сумме площадей пиков эпимеров будесонида не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– отношение максимум/минимум (*p/v*) между первым из двух пиков примеси G и вторым из двух пиков будесонида (эпимер A) не менее 2,5;

– отношение максимум/минимум (*p/v*) между пиком примеси L и первым из двух пиков будесонида (эпимер B) не менее 3,0.

*Идентификация примесей*. Для идентификации примесей A, D, G, K и L используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений*. Будесонид (эпимер B, первый из двух пиков будесонида) – 1,0 (около 17 мин), примесь A – около 0,10; эпимеры примеси D – около 0,63 и 0,67; примесь L – около 0,95; эпимеры примеси G – около 1,20 и 1,30; эпимеры примеси K – около 2,9 и 3,0.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания, площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,8; примесь K – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A и L не должна более чем в 2 раза превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 % каждая);

– сумма площадей двух пиков эпимеров каждой из примесей D и K не должна более чем в 2 раза превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 % каждая);

– площадь пика любой другой примеси не должна быть более суммы площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна не должна более чем в 5 раз превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины суммы площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Эпимер А будесонида**.Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Около 25,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят до метки фосфатным буферным раствором pH 3,2.

*Раствор стандартного образца*. Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца будесонида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят до метки фосфатным буферным раствором pH 3,2.

*Режим хроматографирования*.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–21 | 100 | 0 | Изократический |
| 21–22 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 22–31 | 0 | 100 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор проверки пригодности хроматографической системы и раствор стандартного образца.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной при выполнении следующих условий.

На хроматограмме раствора стандартного образца

– разрешение (*R*) между двумя основными пиками (эпимеры A и B будесонида) должно быть не менее 1,5;

– фактор асимметрии (*As*) пиков эпимеров будесонида не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение, рассчитанное по сумме площадей пиков эпимеров будесонида не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы отношение максимум/минимум (*p/v*) между пиком примеси L и первым из двух пиков будесонида (эпимер B) должно быть не менее 3,0.

*Относительные времена удерживания соединений*. Эпимер B будесонида около 17 мин, эпимер A будесонида около 19 мин.

*Допустимое содержание эпимера A будесонида*. Не менее 40 % и не более 51 %.

Содержание эпимера A будесонида в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *SA* | – | площадь пика эпимера A будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SB* | – | площадь пика эпимера B будесонида на хроматограмме испытуемого раствора. |

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

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

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Эпимер А будесонида».

Содержание будесонида C25H34O6 в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *SA* | – | площадь пика эпимера A будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *SB* | – | площадь пика эпимера B будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0*A* | – | площадь пика эпимера A будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *S*0*B* | – | площадь пика эпимера B будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бусерелина, мг; |
|  | *W* | – | потери в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание бусерелина в стандартном образце бусерелина, %. |

**Хранение**. В сухом защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.