**Флуконазол, капсулы ФС**

**Флуконазол, капсулы Взамен ВФС 42-3670-00**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флуконазол, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества флуконазола C13H12F2N6O.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

**Подлинность.**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания флуконазола на хроматограмме раствора стандартного образца флуконазола (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*.

*0,01 М раствор хлористоводородной кислоты в метаноле.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 5,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. К навеске содержимого капсул, соответствующей около 25 мг флуконазола, прибавляют 100 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты в метаноле, перемешивают в течение 30 мин и фильтруют.

*Раствор сравнения*. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты в метаноле.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 300 нм должны иметь максимумы при 261 и 267 нм.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Раствор аммония формиата.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 0,63 г аммония формиата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ*). Ацетонитрил – раствор аммония формиата 14:86.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 0,1 г флуконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В флуконазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C.* Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C флуконазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 2,0 мл раствора сравнения и 3,0 мл раствора стандартного образца примеси C.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол, CAS 89429-59-4;

Примесь B: 1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фторфенил]пропан-2-ол), CAS 871550-15-1;

Примесь C: 1,1'-(1,3-фенилен)ди-1*H*-1,2,4-триазол, CAS 514222-44-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное времени удерживания пика флуконазола |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси B, раствор стандартного образца примеси C и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания компонентов.* Флуконазол – 1 (около 11 мин); примесь В – около 0,4; примесь А – около 0,5; примесь С – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси C и флуконазола должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика флуконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси B (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси C (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика флуконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь пика флуконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики с относительным временем удерживания менее 0,3 и пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади флуконазола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ*). Ацетонитрил – вода 15:85.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 50 мг флуконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца флуконазола.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца флуконазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца флуконазола.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца флуконазола:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) флуконазола должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика флуконазола должно быть не более 2,0 % (не менее 6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флуконазола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание флуконазола C13H12F2N6O в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙10∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙3∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙3∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика флуконазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика флуконазола на хроматограмме раствора стандартного образца флуконазола; |
|  | *a1* | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца флуконазола, мг; |
|  | *P* | − | содержание флуконазола в стандартном образце флуконазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество флуконазола в одной капсуле, мг. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.