**Флуконазол,**

**раствор для инфузий ФС**

**Флуконазол,**

**раствор для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флуконазол, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

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

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность***.*

*1. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца флуконазола в области длин волн от 200 до 300 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Объем препарата, содержащий 0,1 г флуконазола, выпаривают досуха на водяной бане. К остатку добавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, перемешивают и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 1 мл 2,5 % раствора аммония рейнеката; должен образоваться светло-красный осадок.

**Прозрачность раствора**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 4,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**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*. При необходимости препарат разводят ПФ до концентрации флуконазола 2 мг/мл.

*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.

*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.

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

*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 пика флуконазола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,88 ЕЭ на 1 мг флуконазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, содержащий около 10 мг флуконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца флуконазола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца флуконазола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца флуконазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание флуконазола C13H12F2N6O в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙50∙P}{A\_{0}∙V\_{1}∙50∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P}{A\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца флуконазола; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца флуконазола, мг; |
|  | *V1* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание флуконазола в стандартном образце флуконазола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество флуконазола в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.