МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Будесонид, суспензия для ингаляций дозированная** |  | **ФС** |
| **Будесонид, суспензия для ингаляций дозированная** |  |  |
| **Budesonidi suspensio divisa pro inhalationibus** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат будесонид, суспензия для ингаляций дозированная. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии», ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества будесонида C25H34O6.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.*

Спектр поглощения раствора препарата, доведённого водой до концентрации 0,002 %, в области длин волн от 200 до 350 нм должен иметь максимум при 246 нм. В качестве раствора сравнения используют воду.

**рН.** От 4,0 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,002 до 1,008 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Седиментационная устойчивость. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение не менее 2 мин (ОФС «Суспензии»).

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 1,5 мг будесонида, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 8,0 мл ацетонитрила, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФА до метки.

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 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, CAS 216453-74-6.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём вводимой пробы | 200 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–38 | 100 | 0 |
| 38–50 | 100→0 | 0→100 |
| 50–60 | 0 | 100 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Будесонид (эпимер B, первый из двух пиков будесонида) – 1,0 (около 17,1 мин), эпимер А будесонида – около 1,09; примесь A – около 0,10; эпимеры примеси D – около 0,63 и 0,67; примесь L – около 0,95; эпимеры примеси K – около 2,9 и 3,0.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения:

– *разрешение (RS)* между пиками эпимеров А и В будесонида должно быть не менее 1,5;

– *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) эпимеров А и В будесонида будесонида должен быть не более 2;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков эпимеров А и В будесонида должно быть не более 10,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам эпимеров А и В будесонида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков эпимеров А и В будесонида должно быть не менее 10.

*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 2,5 раза превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 % каждая);

– сумма площадей двух пиков эпимеров каждой из примесей D и K не должна более чем в 2,5 раза превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 % каждая);

– площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 2,5 раза превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 % каждая);

– сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 7,5 раз превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее суммы площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования», методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Содержимое флакона взбалтывают и количественно переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией будесонида около 0,05 мг/мл, растворяют в объёме метанола, соответствующем около 50 % от объёма мерной колбы, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

Хроматографируют раствор стандартного образца будесонида и испытуемый раствор.

Содержание будесонида C25H34O6 в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙1∙P}{S\_{0} ∙50∙20∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙1∙P}{S\_{0} ∙1000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца будесонида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца будесонида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание будесонида в стандартном образце будесонида, %; |
|  | *V*1 | **–** | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество будесонида в одном флаконе, мг. |

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол 30:70.

*Растворитель.* Вода—метанол 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 0,5 мг будесонида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл метанола, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца будесонида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца будесонида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (C8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём вводимой пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца будесонида и испытуемый раствор.

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

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику будесонида, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание будесонида C25H34O6 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙10∙1∙P}{S\_{0} ·a\_{1}∙50∙20∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P}{S\_{0} ·a\_{1}∙100∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца будесонида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца будесонида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание будесонида в стандартном образце будесонида, %; |
|  | *ρ* | **–** | плотность препарата, г/см3; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание будесонида в препарате, мг/мл. |

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