МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дутастерид** |  | **ФС** |
| **Дутастерид** |  |  |
| **Dutasteridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| *N-*[2,5-Бис(трифторметил)фенил]-3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17ß-карбоксамид |
|  |
| C27H30F6N2O2 | М.м. 528,5 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % дутастерида C27H30F6N2O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белого или светло-жёлтого цвета порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метиленхлориде, растворим или умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* 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 дутастерида.

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

**Удельное вращение.** От +33,0 до +39,0 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (0,5 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Метод 1*

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 40:60.

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—вода—ацетонитрил 0,25:480:520.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца дутастерида для пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, Е, F, G, H и I) растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбоновая кислота, CAS 104239-97-6;

Примесь B: N,N-диметил-3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбоксамид;

Примесь C: этил(3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбоксилат), CAS 157307-36-3;

Примесь E: N-[2,5-бис(трифторметил)фенил]-3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17α-карбоксамид, CAS 1796930-46-5;

Примесь F: N-[2,5-бис(трифторметил)фенил]-1α-хлор-3-оксо-4-аза-5α-андростан-17β-карбоксамид, CAS 1365545-42-1.

Примесь G: N-[2,5-бис(трифторметил)фенил]-3-оксо-4-азаандрост-1,5-диен-17β-карбоксамид, CAS 1430804-85-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,6-кратное от времени удерживания пика дутастерида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, Е, F, G и H используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу дутастерида для пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Дутастерид – 1 (около 36 мин); примесь А – около 0,10; примесь В – около 0,11; примесь С – около 0,4; примесь E – около 0,9; примесь F – около 1,1; примесь G – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограммераствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Е и дутастерида должно быть не менее 1,5;

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика дутастерида должно быть не менее 30.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 0,7; примесь F – 3,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дутастерида на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь F – не более 0,4 %;

– примеси Е и G – не более 0,3 % для каждой примеси;

– примеси A и C – не более 0,2 % для каждой примеси)

– примесь В – не более 0,15 %;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

Не учитывают примеси менее 0,05 %.

*Метод 2.* Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 1» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 200:800.

Примечание

Примесь H: N-[2,5-бис(трифторметил)фенил]-3-оксо-4-[3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17α-карбонил]-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбоксамид (дутастерид-α-димер), CAS 1648593-70-7;

Примесь I: N-[2,5-бис(трифторметил)фенил]-3-оксо-4-[3-оксо-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбонил]-4-аза-5α-андрост-1-ен-17β-карбоксамид (дутастерид-β-димер), CAS 1648593-70-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика дутастерида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей H и I используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу дутастерида для пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Дутастерид – 1 (около 4 мин); примесь H – около 3,4; примесь I – около 3,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Н и примеси I должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь I – не более 0,5 %;

– примесь H – не более 0,3 %;

– любая другая примесь, элюирующаяся после дутастерида – не более 0,10 % для каждой примеси;

Не учитывают примеси менее 0,05 %.

Сумма примесей, определяемых методом 1 и методом 2, – не более 1,5 %.

**Вода.** Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 2 с использованием испарителя). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции и температуру 180 °С.

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси.Метод 1» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца дутастерида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца дутастерида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дутастерида и испытуемый раствор.

Содержание дутастерида C27H30F6N2O2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дутастерида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дутастерида на хроматограмме раствора стандартного образца дутастерида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца дутастерида, мг; |
|  | *P* | – | содержание дутастерида в стандартном образце дутастерида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение.** Не требует специальных условий хранения.