**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Флутамид, таблетки ФС**

**Флутамид, таблетки**

**Flutamidi tabulettae Взамен ФС42-2986-93**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флутамид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества флутамида C11H11F3N2O3.

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

**Подлинность**

1. *ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца флутамида (А) (раздел «Количественное определение»).
2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца флутамида (раздел «Растворение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество флутамида, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы должны быть свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Натрия лаурилсульфата раствор 2,0 %; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Натрия лаурилсульфата раствор 2,0 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 20 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации флутамида около 0,025 мг/мл.

*Раствор стандартного образца флутамида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца флутамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 15 мл этанола и доводят объём раствора натрия лаурилсульфата раствором 2,0 % до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия лаурилсульфата раствором 2,0 % до метки.

*Раствор сравнения.* Натрия лаурилсульфата раствор 2,0 %.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца флутамида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 303 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество флутамида, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *A1* | *-* | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | *-* | оптическая плотность раствора стандартного образца флутамида; |
|  | *a*0 | *-* | навеска стандартного образца флутамида, мг; |
|  | *F* | *-* | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | *-* | содержание флутамида в стандартном образце флутамида, %; |
|  | *L* | *-* | заявленное количество флутамида в одной таблетке, мг. |

Через 45 минут в раствор должно перейти не менее 75 % флутамида C11H11F3N2O3.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,1 г флутамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл ПФ, встряхивают в течение 30 мин, доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор стандартного образца флутамида (А).* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца флутамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. Раствор должен быть свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца флутамида (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного раствора образца флутамида (А) и доводят объем раствора ПФ до метки. Раствор должен быть свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца флутамида для проверки пригодности системы (содержит примеси А, В и С), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца флутамида (Б) и доводят объем раствора ПФ до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Примечание

Примесь А: 4-нитро-3-(трифторметил)анилин, CAS393-11-3.

Примесь B:*N*-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]ацетамид, CAS 393-12-4.

Примесь С:*N*-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]пропанамид, CAS 13312-12-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика флутамида. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца флутамида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Флутамид – 1 (около 19 мин); примесь В ‒ около 0,5; примесь А ‒ около 0,6; примесь С ‒ около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и примеси A должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца флутамида (Б):

*– относительное стандартное отклонение* площади пика флутамида должно быть не более 5,0%;

– *фактор асимметрии пика* (*АS*) флутамида должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*)*,* рассчитанная по пику флутамида, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика флутамида должно быть не менее 10.

Содержание единичной примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца флутамида (Б); |
|  | *а1* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца флутамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание флутамида в стандартном образце флутамида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество флутамида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

‒ примесь C – не более 0,3 %;

‒ любая другая примесь – не более 0,2 %;

‒ сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

Микробиологическая чистота. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл, помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца флутамида (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца флутамида (А):

*– относительное стандартное отклонение* площади пика флутамида должно быть не более 2,0%;

– *фактор асимметрии пика* (*АS*) флутамида должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*)*,* рассчитанная по пику флутамида, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

Содержание флутамида C11H11F3N2O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1* | *–* | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *–* | площадь пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца флутамида (А); |
|  | *a*0 | *–* | навеска стандартного образца флутамида, мг; |
|  | *a1* | *–* | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | *–* | содержание флутамида в стандартном образце флутамида, %; |
|  | *G* | *–* | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | *–* | заявленное количество флутамида в одной таблетке, мг. |

Хранение. В защищённом от света месте.