МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Будесонид** |  | **ФС.2.1.0640** |
| **Будесонид** |  |  |
| **Budesonidum** |  | **Взамен ФС 42-3830-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H34O6 | М.м. 430,53 |
| [51333-22-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

16α,17α-[(1*RS*)-Бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % будесонида (смесь эпимеров A и B) C25H34O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1*. *ИК-спектрометрия*(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца будесонида.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 70 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 242 нм.

*3*.*Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Смесь 1,2 мл воды и 8 мл метанола прибавляют к смеси 15 мл эфира и 77 мл метиленхлорида.

*Растворитель*. Метанол—метиленхлорид 10:90.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 25 мг субстанции в 10 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца будесонида*. Растворяют 25 мг фармакопейного стандартного образца будесонида в 10 мл растворителя.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 12,5 мг фармакопейного стандартного образца триамцинолона ацетонида (11β,21-дигидрокси-16α,17α-[пропан-2,2-диилбис(окси)]прегна-1,4-диен-3,20-дион [76-25-5]) в 5 мл раствора стандартного образца будесонида.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца будесонида и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 10 мин, помещают в предварительно насыщенную, в течение не менее 1 ч камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине должна соответствовать зоне адсорбции будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца будесонида.

Затем пластинку опрыскивают спиртовым раствором серной кислоты, нагревают при температуре 120 °С в течение 10 мин или до проявления зон адсорбции на хроматограммах, охлаждают и просматривают при видимом и УФ-свете при длине волны 365 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске (в видимом свете) или по положению, величине и цвету флуоресценции (в УФ-свете при 365 нм) должна соответствовать зоне адсорбции будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца будесонида.

*4.* *Качественная реакция*. Растворяют 2 мг субстанции в 2 мл серной кислоты концентрированной; в течение 5 мин должно появиться жёлтое окрашивание, которое в течение 30 мин изменяется на коричневый или красно-коричневый цвет. После прибавления 10 мл воды окраска должна исчезнуть.

*5.* *Качественная реакция*. Растворяют 1 мг субстанции в 2 мл раствора, содержащего 2 г фосфорномолибденовой кислоты в смеси 10 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %, 15 мл воды и 25 мл уксусной кислоты ледяной. Раствор нагревают в течение 5 мин на водяной бане, охлаждают в течение 10 мин в ледяной воде и прибавляют 3 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %; должно появиться синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 248 до 258 °C (с разложением, ОФС «Температура плавления», скорость нагрева 3,5 °C/мин).

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

Определение проводят в защищённом от света месте, все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Этанол—ацетонитрил—фосфатный буферный раствор pH 3,2 20:320:680.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Фосфатный буферный раствор pH 3,2—ацетонитрил 500:500.

*Растворитель*. Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор pH 3,2 32:68.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 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 5 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца будесонида для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, D, G, K и L), растворяют в 1,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 до метки.

Примечание

Примесь А: 11β,16α,17α,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [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 [85234-63-5]).

Примесь G: 16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (смесь эпимеров [137174-25-5]).

Примесь K: {16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-11β-гидрокси-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ил}ацетат (смесь эпимеров [51333-05-2]).

Примесь L: 16α,17α-[(1*RS*)-бутан-1,1-диилбис(окси)]-21-гидроксипрегна-1,4-диен-3,11,20-трион (смесь эпимеров, [216453-74-6]).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 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 разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Будесонид (эпимер B, первый из двух пиков будесонида) – 1,0 (около 17 мин); примесь A – около 0,10; эпимеры примеси D – около 0,63 и 0,67; примесь L – около 0,95; эпимеры примеси G – около 1,20 и 1,30; эпимеры примеси K – около 2,9 и 3,0.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, D, G, K и L используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу будесонида для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между первым из двух пиков примеси G и вторым из двух пиков будесонида (эпимер A) должно быть не менее 2,5;

- *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиком примеси L и первым из двух пиков будесонида (эпимер B) должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,8; примесь K – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A и L не должна более чем в 2 раза превышать сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 % каждая);

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

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать суммы площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную сумму площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины суммы площадей обоих пиков эпимеров будесонида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

Эпимер А будесонида. Не менее 40 % и не более 51 %. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 до метки.

*Раствор стандартного образца будесонида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца будесонида, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором pH 3,2 до метки.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–21 | 100 | 0 |
| 21–22 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 22–31 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца будесонида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Эпимер B будесонида – около 17 мин; эпимер A будесонида – около 19 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиком примеси L и первым из двух пиков будесонида (эпимер B) должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца будесонида *разрешение* (*RS*) между двумя основными пиками (эпимеры A и B будесонида) должно быть не менее 1,5.

Содержание эпимера A будесонида в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{A}∙100}{S\_{A}+S\_{B}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*A | – | площадь пика эпимера A будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*B | – | площадь пика эпимера B будесонида на хроматограмме испытуемого раствора. |

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**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 «Эпимер А будесонида».

Содержание будесонида C25H34O6 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*A | – | площадь пика эпимера A будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*B | – | площадь пика эпимера B будесонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0A | – | площадь пика эпимера A будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца будесонида; |
|  | *S*0B | – | площадь пика эпимера B будесонида на хроматограмме раствора стандартного образца будесонида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца будесонида, мг; |
|  | *W* | – | потери в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание будесонида в фармакопейном стандартном образце будесонида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.