МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дутастерид** |  | **ФС.2.1.0421** |
| **Дутастерид** |  |  |
| **Dutasteridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C27H30F6N2O2 | М.м. 528,53 |
| [164656-23-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

Описание. Белый или светло-жёлтый порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного 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»).

ИСПЫТАНИЯ

**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 «Оптическое вращение»).

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

***Метод 1***

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же 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 фармакопейного 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 [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) [157307-36-3].

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, cиликагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220; |
| 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.

*Относительное время удерживания соединений.* Дутастерид – 1 (около 36 мин); примесь А – около 0,1; 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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, Е, F, G и H используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дутастерида для пригодности хроматографической системы.

*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 умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 0,7; примесь F – 3,0.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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, содержание каждой из которых 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 (дутастерид-α-димер): 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 [1648593-70-7].

Примесь I (дутастерид-β-димер): 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 [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.

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей H и I используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дутастерида для пригодности хроматографической системы.

*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, содержание каждой из которых 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 0,1 г (точная навеска) субстанции, температуру 180 °С.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дутастерида, 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 () в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца дутастерида, мг; |
|  | *P* | – | содержание дутастерида в фармакопейном стандартном образце дутастерида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.