МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Итраконазол** |  | **ФС.2.1.0105** |
| **Итраконазол** |  |  |
| **Itraconazolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0105.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C35H38Cl2N8O4 | М.м. 705,63 |
| [84625-61-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[(2*RS*)-Бутан-2-ил]-4-{4-[4-(4-{[*rel-*(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % итраконазола C35H38Cl2N8O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, очень мало 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 итраконазола.

ИСПЫТАНИЯ

Угол вращения. От –0,1° до +0,1° (10 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B6 или R6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Тетрабутиламмония гидросульфата раствор 0,08 М.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую метанол, помещают 4,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (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.* Растворяют 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца итраконазола для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси B, C, D, E, F, и G, в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь B: 2-[(2*RS*)-бутан-2-ил]-4-{4-[4-(4-{[*rel-*(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(4*H*-1,2,4-триазол-4-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он [854372-77-3].

Примесь С: 4-{4-[4-(4-{[*rel-*(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-2-пропил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он [74855-91-7].

Примесь D: 4-{4-[4-(4-{[*rel-*(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-2-(пропан-2-ил)-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он [89848-49-7].

Примесь Е: 2-[(2*RS*)-бутан-2-ил]-4-{4-[4-(4-{[*rel-*(2*R*,4*R*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он [252964-65-1].

Примесь F: 2-бутил-4-{4-[4-(4-{[*rel-*(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он [89848-51-1].

Примесь G: 2-{[*rel*-(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метил}-4-{4-[4-(4-{[*rel*-(2*R*,4*S*)-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}фенил)пиперазин-1-ил]фенил}-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3,0 или 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 80 | 20 |
| 2–22 | 80 → 50 | 20 → 50 |
| 22–27 | 50 | 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Итраконазол – 1 (около 14 мин); примесь B – около 0,7; примеси С и D – около 0,8; примесь E – около 0,9; примесь F – около 1,05; примесь G – около 1,3.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей B, C, D, E, F, и G используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу итраконазола для проверки пригодности хроматорафической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками итраконазола и примеси F должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B и G не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси Е не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- сумма площадей пиков примесей С и D не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь пика итраконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**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.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в смеси уксусная кислота безводная—метилэтилкетон 1:7 при тщательном перемешивании в течение 10 мин и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 35,3 мг итраконазола C35H38Cl2N8O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.