МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флуконазол** |  | **ФС** |
| **Флуконазол** |  |  |
| **Fluconazolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0202.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C13H12F2N6O | М.м. 306,27 |
| [86386-73-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(2,4-Дифторфенил)-1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % флуконазола C13H12F2N6O в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм. Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, растворим в ацетоне, мало растворим 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 флуконазола.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец флуконазола растворяют в минимальном объёме метиленхлорида, выпаривают досуха и снимают спектры сухих остатков.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимость 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 340 нм должен иметь максимумы при 261 нм, 267 нм и минимум при 265 нм. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10,0 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

*Подвижная фаза (ПФ*). Ацетонитрил*—*аммония формиата раствор 0,01 М 140:860.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации пика примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца флуконазола для идентификации пика примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3 мг фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца примеси С (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца примеси С (А), прибавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол [89429-59-4].

Примесь B: 1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-[4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-фторфенил]пропан-2-ол) [871550-15-1].

Примесь C: 1,1'-(1,3-фенилен)ди-1*H*-1,2,4-триазол [514222-44-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика флуконазола. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для идентификации пика примеси А, раствор стандартного образца примеси В, раствор стандартного образца примеси С (Б), раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флуконазол – 1 (около 11 мин); примесь В – около 0,4; примесь А – около 0,5; примесь С – около 0,8.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации пика примеси А и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу флуконазола для идентификации пика. Для идентификации пика примеси В используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора стандартного образца примеси В. Для идентификации примеси С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора стандартного образца примеси С (Б).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси С и флуконазола должно быть не менее 3,0;

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 0,8 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С (Б) (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 1,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют 2 г субстанции в 20 мл смеси вода*—*метанол 15:85.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг флуконазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,12 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 15,31 мг флуконазола C13H12F2N6O.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.