**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флутамид** |  | **ФС** |
| **Флутамид** |  |  |
| **Flutamidum** |  | **Взамен ФС 42-3004-93** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C11H11F3N2O3 | М.м.276,21 |
| [13311-84-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Метил-*N*-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]пропанамид.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % флутамида C11H11F3N2O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Светло-жёлтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне и спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе, 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 флутамида.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца флутамида (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 109 до 112 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие флутамид и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца флутамида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца флутамида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 4-нитро-3-(трифторметил)анилин [393-11-3].

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём 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 сравнения и испытуемый раствор А.

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу флутамида для проверки пригодности системы.

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙P∙20∙1∙1}{S\_{0}∙20∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | **–** | площадь пика флутамида на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$P$$ | **–** | содержание флутамида в фармакопейном стандартном образце флутамида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси А, В и С – не более 0,2 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме при температуре 60 °С в течение 3 ч.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). Взбалтывают 0,3 г субстанции с 27,5 мл воды, прибавляют 2,5 мл азотной кислоты разведённой 16 %, перемешивают и фильтруют.

**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), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**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» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца флутамида и испытуемый раствор Б.

Содержание флутамида C11H11F3N2O3 в процентах (Х) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙10∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙20∙10∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика флутамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца флутамида; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца флутамида, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание флутамида в фармакопейном стандартном образце флутамида, %; |
|  | $$W$$ | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.