**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флутиказона пропионат** |  | **ФС** |
| **Флутиказон** |  |  |
| **Fluticasoni propionas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H31F3O5S | М.м. 500,57 |
| [80474-14-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(11β-Гидрокси-16α-метил-3-оксо-6α,9-дифтор-17β-{[(фторметил)сульфанил]карбонил}андроста-1,4-диен-17α-ил)пропаноат.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % флутиказона пропионата C25H31F3O5S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Умеренно растворим в метиленхлориде, 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 флутиказона пропионата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.**От +32 до +36 в пересчёте на безводное, свободное от органических растворителей вещество (0,5 % раствор субстанции в метиленхлориде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Растворы, содержащие флутиказона пропионат и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 800 мл воды, прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, 30 мл метанола и доводят объём раствора до метки водой.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 800 мл ацетонитрила, прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, 30 мл метанола и доводят объём раствора до метки ацетонитрилом.

*Растворитель.* ПФА–ПФБ 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают 20 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца для идентификации примеси G.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг фармаклпейного стандартного образца флутиказона пропионата для идентификации примеси G, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца для идентификации примеси С.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца флутиказона пропионата для идентификации примеси С, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь С: (11β-гидрокси-16α-метил-3-оксо-6α,9-дифтор-17-{[(фторметил)сульфанил]карбонил}андроста-1,4-диен-17α-ил)ацетат [80474-24-4].

Примесь D: (11β-гидрокси-16α-метил-3-оксо-6α,9-дифтор-17-[(метилсульфанил)карбонил]андроста-1,4-диен-17α-ил)пропаноат [73205-13-7].

Примесь G: (11β-гидрокси-16α-метил-3-оксо-6α,9-дифтор-17-{[(фторметил)сульфанил]карбо­нил}андроста-1,4-диен-17α-ил)[11,17-дигидрокси-16α-метил-3-оксо-6α,9-дифторандроста-1,4-диен-17β-карбоксилат] [220589-37-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 239 нм; |
| Объём пробы |  | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 57 | 43 |
| 2–42 | 57 → 45 | 43 → 55 |
| 42–62 | 45 → 10 | 55 → 90 |
| 62–72 | 10 | 90 |
| 72–77 | 10 → 57 | 90 → 43 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца для идентификации примеси С, раствор стандартного образца для идентификации примеси G и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора стандартного образца для идентификации примеси G используется для идентификации пика примеси G; хроматограмма раствора стандартного образца для идентификации примеси С используется для идентификации пика примеси С; хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используется для идентификации пика примеси D.

*Относительное время удерживания соединений.* Флутиказона пропионат – 1 (около 32 мин); примесь С – около 0,8; примесь D – около 0,95; примесь G – около 1,3.

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и флутиказона пропионата должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь D – не более 0,3 %;

- примесь G – не более 0,3 %;

- примесь C – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика флутиказона пропионата на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.**Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции, в качестве растворителя – метанол.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 1,15 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят значение pH натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой разведённой 10 % до 3,5, количественно переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 150:350:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца флутиказона пропионата (А).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца флутиказона пропионата, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флутиказона пропионата (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл раствора стандартного образца флутиказона пропионата (А)и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора стандартного образца флутиказона пропионата (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 239 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика флутиказона пропионата. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца флутиказона пропионата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флутиказона пропионат – 1 (около 6 мин); примесь D – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками флутиказона пропионата и примеси D должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца флутиказона пропионата (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) флутиказона пропионата должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика флутиказона пропионата должно быть не более 2 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флутиказона пропионата, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание флутиказона пропионата C25H31F3O5S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙10∙4∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙4∙200∙10∙(100-W)} ,$$ |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика флутиказона пропионата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика флутиказона пропионата на хроматограмме раствора стандартного образца флутиказона пропионата Б; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца флутиказона пропионата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание флутиказона пропионата в фармакопейном стандартном образце флутиказона пропионата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.