**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Триамцинолона ацетонид** |  | **ФС.2.1.0684** |
| **Триамцинолон** |  |  |
| **Triamcinoloni acetonidum** |  | **Взамен ВФС 42-2036-91** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C24H31FO6 | М.м. 434,50 |
| [76-25-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11β,21-Дигидрокси-16α,17-[пропан-2,2-диилбис(окси)]-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % триамцинолона ацетонидаC24H31FO6в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.**Умеренно растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия*(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствоватьспектру фармакопейного стандартного образца триамцинолонаацетонида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатковв диске с калия бромидом или в виде жидкой плёнкив вазелиновом масле.

*2. ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).Все растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от действия света.

*Пластинка.*ТСХ пластинка со слоем силикагеляF254.

*Подвижная фаза (ПФ).*Добавляютсмесь вода—метанол 1,2:8 к смеси эфир—метиленхлорид 15:77.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образцатриамцинолонаацетонида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца триамцинолонаацетонида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают10 мг фармакопейного стандартного образца триамцинолона гексацетонида, растворяют в растворе стандартного образцатриамцинолонаацетонида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (5 мкг), раствор стандартного образца триамцинолонаацетонида (5 мкг)и испытуемого раствора (5 мкг).Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителейи немедленно просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы*.На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны наблюдаться 2 разделённые зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции триамцинолона на хроматограмме раствора стандартного образца триамцинолонаацетонида.

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика триамцинолонаацетонидана хроматограмме раствора стандартного образца триамцинолона ацетонида (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.**От +110 до +117 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.**Раствор 0,1 г субстанциив 10 мл спирта 96 % 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», метод 2).

**Родственные примеси.**Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).Все растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от действия света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—вода 320:680.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—ацетонитрил 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25,0 мгсубстанции, растворяют в ПФБ 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 ПФБдо метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФБдо метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.*Готовят раствор фармакопейного стандартного образца триамцинолона ацетонида для проверки пригодности хроматографической системы, содержит примеси B и С, в ПФБс концентрацией 1,0 мг/мл.

Примечание

Примесь В: 11β,21-дигидрокси-16α,17-[пропан-2,2-диилбис(окси)]-9-фторпрегна-1,4,14-триен-3,20-дион,[1260149-96-9].

Примесь С: 11β,21,21-тригидрокси-16α,17-[пропан-2,2-диилбис(окси)]-9-фторпрегна-1,4-диен-3,20-дион,[161740-69-8].

*Хроматографическиеусловия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм,силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 100 | 0 |
| 20–40 | 100→0 | 0→100 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Триамцинолона ацетонида – 1 (около 16 мин); примесь C – около 0,7; примесь B – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей B и C используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу триамцинолона ацетонида для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы*разрешение (RS)* между пиками примеси C и Bдолжно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси B не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения(не более 0,2 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения(не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышатьпятикратнуюплощадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения(не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее0,5 площадиосновного пика на хроматограмме растворасравнения (менее0,05 %).

**Вода.**Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.**Не более 0,2 % (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 после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

\*\***Бактериальные эндотоксины.**Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % с концентрацией триамцинолона ацетонида 1 мг/мл. Допускается нагревание не выше 30 °C до полного растворения субстанции.

**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.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА.

*Раствор стандартного образцатриамцинолона ацетонида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска)фармакопейного стандартного образца триамцинолона ацетонида, растворяют в ПФБ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика триамцинолона ацетонида. |

Хроматографируют раствор стандартного образца триамцинолонаацетонида и испытуемый раствор.

Содержание триамцинолона ацетонидаC24H31FO6в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика триамцинолона ацетонида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика триамцинолона ацетонида на хроматограмме раствора стандартного образца триамцинолона ацетонида; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца триамцинолона ацетонида, мг; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание триамцинолона ацетонида в фармакопейном стандартном образце триамцинолона ацетонида, %. |

ХРАНЕНИЕ

Взащищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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