**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Бикалутамид ФС**

**Бикалутамид**

**Bicalutamidum Вводится впервые**

(2*RS*)-2-Гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(4-фторфенил)сульфонил]пропанамид



|  |  |
| --- | --- |
| C18H14F4N2O4S | М.м. 430,4 |

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

**Описание**. Белый или почти белый порошок. \*Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Легко растворим или растворим в ацетоне, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бикалутамида. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Родственные примеси»).

**Температура плавления.** От 190 до 196 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Смесь растворителей.* Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 0,05:50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота концентрированная – ацетонитрил – вода 1,9:100:1900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. *).* Фосфорная кислота концентрированная – вода – ацетонитрил 1,9:100:1900.

*Испытуемый раствор А.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Испытуемый раствор Б.* 5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения А.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения Б.* 5 мг стандартного образца бикалутамида для проверки пригодности системы, содержащего примеси В и С, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор стандартного образца бикалутамида.* Около 25 мг (точная навеска стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Примесь В: (2*RS*)-2-Гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(2-фторфенил)сульфонил]пропанамид, CAS 1159977-36-2;

примесь С: (2*RS*)-2-Метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(4-фторфенил)сульфонил]пропанамид, CAS 906008-94-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 оС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 3 | 92 | 8 | Изократический |
| 3 – 23 | 92 → 67 | 8 → 33 | Линейный градиент |
| 23 – 43 | 67 → 50 | 33 → 50 | Линейный градиент |
| 43 –50 | 50 | 50 | Изократический |
| 50 – 60 | 50 → 92 | 50 → 8 | Линейный градиент |

Хроматографируют испытуемый раствор А и растворы сравнения А и Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси В и бикалутамида должно быть не менее 2,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и С используются хроматограммы раствора сравнения Б и хроматограмма прилагаемая к стандартному образцу бикалутамида для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Бикалутамид – 1 (около 38 мин), примесь В - около 0,98, примесь С - около 1,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика примеси С не должна более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции**.**

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующим изменением.

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор сравнения Б.

Содержание бикалутамида C18H14F4N2O4S в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бикалутамида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание бикалутамида в стандартном образце бикалутамида, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.