МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ФЕДЕРА

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Анастрозол ФС**

**Анастрозол**

**Anastrozolum Вводится впервые**

2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3-фенилен]бис(2-метилпропан­нитрил)



|  |  |
| --- | --- |
| C17H19N5 | М.м. 293,37 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % анастрозола C17H19N5 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, спирте 96 %, ацетоне и хлороформе, практически растворим 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 анастрозола.

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

**Температура плавления.** От 81 до 85 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 10 мг субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

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

*Растворитель.* 10 мл ацетонитрила помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл ацетонитрила и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца анастрозола.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца анастрозола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объем раствора ПФА до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 5 мг стандартного образца анастрозола и 5 мг стандартного образца анастрозола примеси Н помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 4 мл ацетонитрила и доводят объем раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл раствора стандартного образца анастрозола помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь А: 2-Метил-3-[(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-5-[(1*RS*)-1-цианоэтил]фенил]пропаннитрил, CAS 1215780-15-6;

примесь В: (2*RS*)-2-Метил-2,3-бис{3-[(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-5-(1-цианопропан-2-ил)фенил]}пропаннитрил, CAS 1216898-82-6;

примесь С: 2,2'-[5-(Бромметил)-1,3-фенилен]бис(2-метилпропан­нитрил), CAS 120511-84-4;

примесь D: 2,2'-[5-(Дибромметил)-1,3-фенилен]бис(2-метилпропан­нитрил), CAS 1027160-12-8;

примесь Н: 2,2'-(5-Метил-1,3-фенилен)бис(2-метилпропан­нитрил), CAS 120511-72-0.

Хроматографируют растворитель, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца анастрозола и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Анастрозол – 1 (около 6 мин); примесь А – около 0,6; примесь В ‒ около 2,0; примесь H ‒ около 4,2; примесь С ‒ около 4,3, примесь D ‒ около 5,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками анастрозола и примесью Н должно быть не менее 2,0;

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика анастрозола на хроматограмме раствора стандартного образца анастрозола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца анастрозола, мг; |
|  | *P* | – | содержание анастрозола в стандартном образце анастрозола, %; |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,2 %;

- примесь В – не более 0,2 %;

- примесь С – не более 0,1 %;

- примесь D – не более 0,1 %;

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

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Пики, соответствующие растворителям и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора дляпроверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %), не учитывают.

**Вода.** Не более 0,3 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Трифторуксусная кислота ‒ ацетонитрил ‒ метанол ‒ вода 0,5:100:300:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Трифторуксусная кислота ‒ ацетонитрил ‒ вода ‒ метанол 0,5:150:400:450.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца анастрозола.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца анастрозола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл ацетонитрила и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 10 × 0,32 см, силикагель мультиалкильный для хроматографии (С8/С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 0,75 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–10 | 100 | 0 | Изократический |
| 10–40 | 100→0 | 0→100 | Линейный градиент |
| 40–41 | 0→100 | 100→0 | Линейный градиент |
| 41–56 | 100 | 0 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца анастрозола.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца анастрозола:

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика анастрозола должно быть не более 1,5 % (6 определений);

‒ *фактор асимметрии* пика (*AS*) анастрозола должен быть не менее 0,9 и не более 1,4;

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику анастрозола, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание анастрозола C17H19N5 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



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

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