**Бикалутамид, таблетки ФС**

**Бикалутамид, таблетки**

**Bicalutamidum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бикалутамид, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества бикалутамида C18H14F4N2O4S.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

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

2. Спектрофотометрия.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 25 мг бикалутамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл смеси ацетонитрил ‒ вода 1:1, встряхивают в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бикалутамида*. Около 12,5 мг стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворе сравнения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Ацетонитрил ‒ вода 1:1.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца бикалутамида.

**Растворение.** В соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил ‒ тетрагидрофуран ‒ вода 15:20:65.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг бикалутамида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2 мл тетрагидрофурана и 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бикалутамида*. Около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хромато-графической системы.* Около 4,0 мг бикалутамида 3-фторизомера и около 8,0 мг стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в тетрагидрофуране и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 5,0 мл раствора стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем ПФ до метки.

Примечание.

Примесь D : 4-Амино-2-(трифторметил)бензонитрил, CAS 654-70-6;

Бикалутамид 3-фторизомер: (2*RS*)-2-Гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(3-фторфенил)сульфонил]пропанамид, CAS 1166228-30-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания бикалутамида. |

Хроматографируют ПФ, раствор для проверки разделительной способности хроматографическойсистемы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бикалутамида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками бикалутамида и бикалутамида 3-фторизомера должно быть не менее 1,5.

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Бикалутамид – 1 (около 11 мин); примесь D ‒ около 0,4; бикалутамид 3-фторизомер ‒ около 1,1.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | – | площадь пика каждой из примесейна хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бикалутамидана хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца бикалутамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание бикалутамидав стандартном образце бикалутамида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бикалутамида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

‒ примесь D – не более 0,1 %;

‒ единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

‒ сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики ПФ и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или способ 2). При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометрии.

*Растворитель.* Около 5,0 г натрия лаурилсульфата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, прибавляют 80 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тетрагидрофураном до метки и фильтруют. Полученный фильтрат разводят растворителем до концентрации бикалутамида 50 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца бикалутамида*. Около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в минимальном количестве тетрагидрофурана и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бикалутамида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание бикалутамида C18H14F4N2O4S в одной таблетке в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца бикалутамида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бикалутамида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бикалутамида в стандартном образце бикалутамида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание бикалутамида в одной таблетке, мг. |

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

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

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 40 мг бикалутамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бикалутамида*. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца бикалутамида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца бикалутамида и испытуемый раствор.

Содержание бикалутамида C18H14F4N2O4S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца бикалутамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание бикалутамида в стандартном образце бикалутамида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество бикалутамида в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.

\*В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».