**Анастрозол, таблетки ФС**

**Анастрозол, таблетки**

**Anastrozolum, tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества анастрозола C17H19N5.

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

**Подлинность.**

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

*2. ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца используют свежеприготовленными.

*Пластина.* Пластина ТСХ со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза.* Аммиака раствор концентрированный 25 %—ацетон—толуол 3:40:60.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 12 мг анастрозола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл хлороформа, перемешивают в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца анастрозола.* Около 12 мг стандартного образца анастрозола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл хлороформа, перемешивают в течение 5 мин и фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

На линию старта пластинки наносят по 50 мкл испытуемого раствора (24 мкг), 20 мкл (9,6 мкг) и 50 мкл (24 мкг) раствора стандартного образца анастрозола. Пластинку с нанесёнными пробами сушат 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 растворителей в течение 20 мин, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 15 мин, охлаждают и опрыскивают фосфорномолибденовой кислоты спиртовым раствором 10 % и нагревают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 15 мин.Пластинкупросматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца анастрозола 20 мкл обнаруживается чёткая зона адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца анастрозола.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями:

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца анастрозола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца анастрозола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 2,0 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца анастрозола и испытуемый раствор.

Количество анастрозола, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙500∙P}{S\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца анастрозола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца анастрозола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание анастрозола в стандартном образце анастрозола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество анастрозола в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) анастрозола C17H19N5.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*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.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 8 мг анастрозола, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл ПФА, встряхивают в течение 15 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца анастрозола примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 1,3 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

Примечание.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 40 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 40 – 41 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 41 – 51 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Анастрозол ˗ 1 (около 7 мин), примесь А ˗ около 4,0.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками анастрозола и примесью А должно быть не менее 1,5 %.

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* пика (*AS*) анастрозола должен быть не менее 0,9 и не более 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика анастрозола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,02 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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 4 мг анастрозола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл ПФА, встряхивают в течение 15 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца анастрозола.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца анастрозола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ПФА и доводят объем раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФА до метки и фильтруют.

Хроматографируют раствор стандартного образца анастрозола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора стандартного образца анастрозола:

– *фактор асимметрии* пика анастрозола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика анастрозола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание анастрозола C17H19N5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

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