**Капецитабин ФС**

**Капецитабин**

**Capecitabinum Вводится впервые**

Пентил{*N*-[1-(5-дезокси-β-D-рибофуранозил)-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидропиримидин-4-ил]карбамат}



|  |  |
| --- | --- |
| C15H22FN3O6 | М.м. 359,35 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % капецитабина C15H22FN3O6 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, в спирте 96 % и ацетонитриле, умеренно растворим в воде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 капецитабина.

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

**Удельное вращение.** От +96,0 до +100,0 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле при длине кюветы 1 дм, ОФС «Поляриметрия»).

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием или хранят при температуре 2-8 °С.

*Растворитель.* Ацетонитрил—метанол—вода 5:35:60.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—метанол—уксусной кислоты раствор 0,1 % 50:350:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—уксусной кислоты раствор 0,1 %—метанол 50:150:800.

*Испытуемый раствор.* Около 60 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца капецитабина.* Около 30 мг (точная навеска)стандартного образца капецитабина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг капецитабина, 3 мг капецитабина примеси А, 3 мг капецитабина примеси В и 5 мг капецитабина примеси D, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца капецитабина и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 4-Амино-1-(5-дезокси-β-D-рибофуранозил)-5-фторпиримидин-2(1*H*)-он, CAS 66335-38-4;

Примесь В: 1-(5-Дезокси-β-D-рибофуранозил)-5-фторпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 3094-09-5;

Примесь D: [(2*RS*)-2-Метилбутил]{*N*-[1-(5-дезокси-β-D-рибофуранозил)-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидропиримидин-4-ил]карбамат}, CAS 910129-15-6;

Примесь Е: (3-Метилбутил){*N*-[1-(5-дезокси-β-D-рибофуранозил)-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидропиримидин-4-ил]карбамат}, CAS 162204-30-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 100 | 0 |
| 5 – 20 | 100 → 49 | 0 → 51 |
| 20 – 30 | 49 | 51 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Капецитабин ˗ 1 (около 17 мин); примесь А ˗ 0,18; примесь В ˗ 0,19; примеси D и Е ˗ 0,95.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

˗ *разрешение (R)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,5;

˗ *разрешение (R)* между пиками капецитабина и примеси D должно быть не менее 2,0.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножается на 1,3.

*Допустимое содержание примесей:*

˗ площади пиков каждой из примесей A и B не должны более чем в шесть раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

˗ суммарная площадь пиков примесей D и Е не должна более чем в четыре раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

˗ площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика капецитабина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

˗ суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в десять раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**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 1,0 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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».

Хроматографируют раствор стандартного образца капецитабина и испытуемый раствор.

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

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) капецитабина должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика капецитабина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику капецитабина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание капецитабина C15H22FN3O6 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



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

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