**Капецитабин, таблетки ФС**

**Капецитабин, таблетки**

**Capecitabinum, tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества капецитабина C15H22FN3O6.

**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 пика капецитабина на хроматограмме раствора стандартного образца капецитабина (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора, полученного в разделе «Растворение», в области длин волн от 190 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца капецитабина и иметь максимумы при 215 нм, 240 нм, 304 нм и минимумы при 226 нм, 268 нм.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество капецитабина, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимых областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации капецитабина около 16,7 мкг/мл.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца капецитабина.* Около 16,7 мг (точная навеска) стандартного образца капецитабина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца капецитабина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 304 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца капецитабина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца капецитабина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество капецитабина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание капецитабина в стандартном образце капецитабина, %. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) капецитабина C15H22FN3O6.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*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.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 60 мг капецитабина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца капецитабина.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца капецитабина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют в 20 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца капецитабина примесь А.* Около 7,5 мг стандартного образца капецитабина примеси  А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют в 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца капецитабина примесь В.* Около 7,5 мг стандартного образца капецитабина примеси  В помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют в 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца капецитабина и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг стандартного образца капецитабина, прибавляют 1,0 мл раствор стандартного образца капецитабина примесь А, 1,0 мл раствор стандартного образца капецитабина примесь В, 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения 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 F: Пентил{*N*-[1-(5-дезокси-2,3-*O*-карбонил-β-D-рибофуранозил)-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидропиримидин-4-ил]карбамат}, CAS 921769-65-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 5 °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 |
| 30 – 31 | 49 → 100 | 51 → 0 |
| 30 – 40 | 100 | 0 |

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 19 мин); примесь А ˗ около 0,18; примесь В – около 0,19; Примесь F – около 1,11.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика капецитабина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику капецитабина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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 площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,95; примесь В – 1,23, примесь F – 1,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

˗ площадь пика примесей А и В не должны превышать двукратную площадь пика капецитабина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

˗ площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика капецитабина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

˗ площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади пика капецитабина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

˗ суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);.

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

**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.

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 2000 теоретических тарелок.

Содержание капецитабина C15H22FN3O6 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика капецитабина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика капецитабина на хроматограмме раствора стандартного образца капецитабина; |
|  | *A1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца капецитабина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание капецитабина в стандартном образце капецитабина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество капецитабина в одной таблетке, мг; |

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