**Эксеместан, таблетки ФС**

**Эксеместан, таблетки**

**Exemestanum tabulettae Вводится впервые**

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества эксеместана C20H24O2.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца эксеместана в области длин волн от 205 до 340 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг эксеместана, прибавляют спирт 96 %, обрабатывают ультразвуком до растворения, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца эксеместана.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг стандартного образца эксеместана, прибавляют спирт 96 %, обрабатывают ультразвуком до растворения, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор сравнения.* Спирт 96 %.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество эксеместана, перешедшего в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Натрия лаурилсульфата 0,5 % раствор; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Натрия лаурилсульфата 0,5 % раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 5,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—вода 450:550.

*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. При необходимости, полученный раствор разводят средой растворения до концентрации эксеместана 28 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца эксеместана*. Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца эксеместана помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18) ,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин |

Хроматографируют раствор стандартного образца эксеместана и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца эксеместана:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) эксеместана должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику эксеместана, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

Количество эксеместана, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P}{S\_{0}∙25∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1,8∙F∙P}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика эксеместана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца эксеместана, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эксеместана в стандартном образце эксеместана, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эксеместана в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) эксеместана C20H24O2.

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

Все растворы используются свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—вода 400:600.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 50 мг эксеместана, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём суспензии этим же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг стандартного образца примеси Е и 5 мг стандартного образца эксеместана, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь Е: 6-метилиденандрост-4-ен-3,17-дион, CAS 19457-55-7;

примесь F: андроста-1,4-диен-3,6,17-трион; CAS 72648-46-5;

спирооксиран 1: (6*R*)-спиро[андроста-1,4-диен-6,2’-оксиран]-3,17-дион; CAS 152764-31-3;

спирооксиран 2: (6*S*)-спиро[андроста-1,4-диен-6,2’-оксиран]-3,17-дион; CAS 152764-24-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18) 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика эксеместана. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Эксеместан – 1 (около 11 мин); примесь F – около 0,34; спирооксиран 1 – около 0,42; спироноксиран 2 – около 0,42.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение* (*RS*) между пиками примеси Е эксеместана и эксеместана должно быть не менее 5,0;

*- фактор асимметрии* пика (*AS*) эксеместана должен быть не более 2,0;

*- эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику эксеместана, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Пики, соответствующие растворителям не учитывают.

*Допустимое содержание примесей*

-  примесь F – не более 1,0%;

- сумма примесей спирооксиран 1 и спироноксиран 2 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 2,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими уточнениями.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём суспензии тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации эксеместина около 0,016 мг/мл.

Содержание эксеместана C20H24O2 в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙25∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙625∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эксеместана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эксеместана на хроматограмме раствора стандартного образца эксеместана; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца эксеместана, мг; |
|  | *P* | – | содержание эксеместана в стандартном образце эксеместана, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество эксеместана в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Все растворы используются свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—вода 450:550 .

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг эксеместана, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём суспензии тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца эксеместана*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца эксеместана помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18) ,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин |

Хроматографируют раствор стандартного образца эксеместана и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца эксеместана:

*- фактор асимметрии* пика (*AS*) эксеместана должен быть не более 1,5;

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

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

Содержание эксеместана C20H24O2 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙25∙2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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