МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Гидроксикарбамид капсулы ФС**

**Гидроксикарбамид, капсулы**

**Hydroxycarbamidum, capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гидроксикарбамид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества гидроксикарбамида CH4N2O2.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* В мернуюколбу вместимостью 25 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую 30 мг гидроксикарбамида, прибавляют 15 мл воды, встряхивают в течение 5 мин и доводят объём раствора водой до метки. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл железа(III) хлорида раствора 1 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество гидроксикарбамида, перешедшего в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Вода; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации гидроксикарбамида около 0,5 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца гидроксикарбамида и испытуемый раствор.

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



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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) гидроксикарбамида CH4N2O2.

**Родственные примеси**

***1. Мочевина***. Не более 0,5 %. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Пиридин—вода—этилацетат 20:20:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,25 г гидроксикарбамида, прибавляют 5,0 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мочевины.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12,5 мг стандартного образца мочевины, прибавляют 30 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 50 мг стандартного образца гидроксикарбамида в 1,0 мл раствора стандартного образца мочевины.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца мочевины и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (50 мкг),раствора стандартного образца мочевины (0,25 мкг),раствора для проверки пригодности хроматографической системы (100 мкг гидроксикарбамина и 0,25 мкг мочевины) и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (0,125 мкг мочевины). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе до исчезновения следов растворителя, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 2–3 мин. Тёплую пластинку опрыскивают диметиламинобензальдегида раствором 1 % в 1 М растворе хлористоводородной кислоты и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны быть чётко видны две зоны адсорбции. На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции мочевины не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца мочевины.

***2. Другие примеси***. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Метанол—вода 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 млпомещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 250 мг гидроксикарбамида, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидроксикарбамида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца гидроксикарбамида, прибавляют 10 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца гидроксикарбамида, 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида, прибавляют 6 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца гидроксикарбамида и доводят объём расвора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилоктадецилсилильный, 4 мкм; |
| Скорость потока |  | 0,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания пика гидроксикарбамида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца гидроксикарбамида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками гидроксиламина и гидроксикарбамида должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца гидроксикарбамида:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гидроксикарбамида должно быть не более 5 (6 определений).

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

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

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика гидроксикарбамида на хроматограмме раствора стандартного образца гидроксикарбамида |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца гидроксикарбамида, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гидроксикарбамида в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гидроксикарбамида в стандартном образце гидроксикарбамида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной капсулы, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

**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. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза  (ПФ)*. Вода.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 млпомещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 100 мг гидроксикарбамида, прибавляют 100 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гидроксикарбамида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца гидроксикарбамида, прибавляют 10 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гидроксикарбамида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора стандартного образца гидроксикарбамида:

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

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

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

Содержание гидроксикарбамида CH4N2O2в одной капсуле в процентах () вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **–** | площадь пика гидроксикарбамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика гидроксикарбамида на хроматограмме раствора стандартного образца гидроксикарбамида |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца гидроксикарбамида, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гидроксикарбамида в одной капсуле,мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гидроксикарбамида в стандартном образце гидроксикарбамида, %; |
|  | *G* | **–** | |  | | --- | | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; | |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.