МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Летрозол, таблетки ФС**

**Летрозол, таблетки**

**Letrozoli tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат летрозол, таблетки (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 летрозола C17H11N5.

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

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—этилацетат 10:90.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка измельчённых таблеток, соответствующее 5 мг летрозола, помещают в пробирку для центрифугирования вместимостью 10 мл, прибавляют 2,5 мл метанола, встряхивают, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца летрозола.* В пробирку для центрифугирования вместимостью 10 мл помещают около 5 мг стандартного образца летрозола, прибавляют 2,5 мл метанола, встряхивают, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл (по 10 мкг) раствора стандартного образца летрозола и испытуемого раствора. 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 и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, размеру и интенсивности поглощения при УФ-детекции должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца летрозола.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка »; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – вода 480:520.

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

*Раствор стандартного образца летрозола*. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца летрозола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл ацетонитрила и доводят объём раствора средой растворения до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125× 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18); |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы | 200 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 минут. |

Хроматографируют раствор стандартного образца летрозола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца летрозола:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) летрозола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙500∙F∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙F∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙2∙L},$$

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) летрозола C17H11N5.

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель*. ПФА—ПФБ 700:300.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 10 мг летрозола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют растворитель, встряхивают в течение 15 мин, доводят объём тем же растворителем до метки и центрифугируют.

*Раствор стандартного образца летрозола*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца летрозола, растворяют в 30 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки растворителем. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки растворителем.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца летрозола и около 2,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A летрозола, растворяют в 30 мл ПФБ и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора до метки растворителем.

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

Примечание.

Примесь A: 4,4'-(4*H*-1,2,4-триазол-4-илметилен)дибензонитрил, CAS 112809-52-6.

Примесь B: 4,4',4"-метантриилтрибензонитрил, CAS 113402-31-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 70→30 | 30→70 |
| 30–31 | 30→70 | 70→30 |
| 31–38 | 70 | 30 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Летрозол (около 10 мин); примесь A – около 0,67; примесь B – около 2,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками летрозола и примеси A летрозола должно быть не менее 2.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца летрозола:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) летрозола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика летрозола должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика летрозола на хроматограмме раствора стандартного образца летрозола; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца летрозола, мг; |
|  | *a1* | – | навеска порошка измельчённых таблеток, мг; |
|  | *P* | – | содержание летрозола в стандартном образце летрозола, %. |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество летрозола в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*

- примесь А – не более 0,3 %;

- примесь В – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,8 %.

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

**Вода**. Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г препарата.

**Однородность дозирования**. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—вода 480:520.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 50 мг (точная навеска) летрозола, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл воды и встряхивают в течение 5 мин до растворения. Прибавляют 75 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течении 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, центрифугируют со скоростью 5000 об/мин в течении 10 мин и надосадочную жидкость фильтруют. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца летрозола*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца летрозола, растворяют в 15 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца летрозола.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца летрозола:

*- фактор асимметрии пика (AS)* летрозола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

Содержание летрозола C17H11N5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙20∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика летрозола на хроматограмме раствора стандартного образца летрозола; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца летрозола, мг; |
|  | *a1* | – | навеска порошка измельчённых таблеток, мг; |
|  | *P* | – | содержание летрозола в стандартном образце летрозола, %. |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество летрозола в одной таблетке, мг. |

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