**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Фулвестрант ФС**

**Фулвестрант**

**Fulvestrantum Вводится впервые**

|  |
| --- |
| 7α-{9-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-Пентафторпентил)сульфинил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| C32H47F5O3S | М.м. 606,8 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % фулвестранта C32H47F5O3Sв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**. *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 фулвестранта.

**Удельное вращение.** От +108 до +115 в пересчете на безводное вещество (2 % раствор субстанции в метаноле, 365 нм, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—ацетонитрил—вода 270:320:410.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—метанол—ацетонитрил 100:410:490.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска)субстанциипомещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 10 мг стандартного образца фулвестранта для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, D и F) в 1,0 мл метанола.

Примечание

Примесь А: 7β-{9-[(*RS*)-(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол, CAS 407577-53-1.

Примесь В: 7α-{9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфонил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол, CAS 98008-06-1.

Примесь С: 7ξ-[9-({9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил}- сульфинил)нонил]эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол.

Примесь D: 7ξ,7*′*ξ-нонан-1,9-диилбис[эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол].

Примесь F: 3,17β-дигидрокси-7ξ-{9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-6-он.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-25 | 100 | 0 |
| 25-55 | 100→0 | 0→100 |
| 55-65 | 0 | 100 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D и F используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу фулвестранта для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Фулвестрант – 1 (около 23 мин); примесь F – около 0,4; примесь A – около 1,1; примесь B – около 1,2; примесь C – около 1,7; примесь D – около 1,9.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 0,7; примесь F – 0,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси F не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Пропанол—гептан 15:85.

*Испытуемый раствор.* Около 20 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фулвестранта.* Около5 мг (точная навеска) стандартного образа фулвестранта помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика фулвестранта эпимера В. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фулвестранта и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков эпимера А и В используются хроматограммы раствора стандартного образца фулвестранта и прилагаемая к стандартному образцу фулвестранта.

*Относительное время удерживания соединений*. Эпимер В – 1 (около 18 мин); эпимер А – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца фулвестранта *разрешение (RS)* между пиками эпимера В и эпимера А должно быть не менее 2,0.

Содержание каждого из эпимеров А и В в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь каждого из пиков эпимеров А и В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | сумма площадей пиков эпимера А и эпимера В на хроматограмме раствора стандартного образца фулвестранта; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца фулвестранта, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фулвестранта в стандартном образце фулвестранта, %. |

*Допустимое содержание:*

– эпимер A – не менее 42,0 % и не более 48,0 %;

– эпимер B – не менее 52,0 % и не более 58,0 %.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* Растворяют0,25 гсубстанции в 20 мл спирта 96 %.

*Стандартный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 0,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинца (ОФС «Тяжёлые металлы»).

*Контрольный раствор*. 20 мл спирта 96 %.

К 20,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают и выдерживают в течение 2 мин. Фильтруют растворы через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм и сравнивают пятна на фильтрах.

*Пригодность системы.* Пятно, полученное после фильтрования стандартного раствора, имеет коричневато-чёрную окраску по сравнению с пятном, полученным после фильтрования контрольного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Коричневато-чёрная окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования стандартного раствора.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг фулвестранта (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией 10 мг фулвестранта в 1 мл спирта 96 %.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца фулвестранта.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца фулвестранта помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца фулвестранта и испытуемый раствор.

Содержание фулвестранта C32H47F5O3S в субстанции в процентах () в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика фулвестранта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фулвестранта на хроматограмме раствора стандартного образца фулвестранта; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца фулвестранта, мг; |
|  | *W* | − | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание фулвестранта в стандартном образце фулвестранта, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте, при температуре 2-8 °С.