|  |
| --- |
| **МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  **ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тегафур + Урацил, капсулы** |  | **ФС** |
|  |  |  |
| ***Tegafurum+Uracilum capsulae*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Тегафур + Урацил, капсулы, противоопухолевый препарат, антиметаболит. Препарат содержит тегафур (С8Н9FN2O3) не менее 95 % и не более 105 % от заявленного количества и урацил (С4Н4N2O2) не менее 95 % и не более 105 % от заявленного количества.

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

**Описание.** Должен соответствовать ОФС «Капсулы». Содержимое капсул — гранулы и/или порошок белого цвета.

**Подлинность**

Метод ВЭЖХ

Определение проводят по разделу «Количественное определение».

Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков тегафура и урацила на хроматограмме стандартного раствора.

**Однородность массы.** Должен соответствовать требованиям ОФС « Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Растворение.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Количество растворенного тегафура и урацила определяют методом ВЭЖХ.

*Условия растворения*

Аппарат Лопастная мешалка

Скорость вращения 50 об/мин

Температура 37± 0,5 ºС

Среда 0,1М раствор хлористоводородной кислоты

Объем среды 1000 мл

Время Тегафур - 30 мин

Урацил – 45 мин

Объем извлекаемой пробы 10 мл

*Приготовление стандартного раствора*

В мерную колбу вместимостью 200 мл вносят около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тегафура и около 45 мг (точная навеска) стандартного образца урацила, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты для растворения (при необходимости обрабатывают ультразвуком около 10 мин), охлаждают до температуры 15 -25ºС, доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки и перемешивают (концентрация тегафура около 0,10 мг/мл, концентрация урацила около 0,225 мг/мл).

Определение проводят на 6 индивидуальных капсулах.

В 6 сосудов помещают по 1000 мл среды растворения, которую термостатируют до температуры 37 ± 0,5 °С, в каждый сосуд помещают по одной капсуле вместе с грузилом и включают аппарат со скоростью вращения 50 об/мин. Через 30 мин из каждого сосуда отбирают по 10 мл раствора из зоны, находящейся на середине расстояния между поверхностью среды растворения и верхушкой вращающейся лопасти, и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда. Раствор фильтруют через мембранный фильтр 0,45 мкм, отбрасывая первые 1-2 мл фильтрата.

Фильтрат анализируют методом ВЭЖХ и определяют количество растворенного тегафура.

Через 45 мин от начала тестирования из каждого сосуда аналогичным образом отбирают еще по 10 мл раствора, который фильтруют аналогично. Количество растворенного урацила в фильтрате определяют методом ВЭЖХ.

*Приготовление подвижной фазы*

*Подвижная фаза*

Готовят смесь ацетонитрила и 0,1 % раствора фосфорной кислоты в соотношении 20 : 80 (по объему).

*0, 1 % раствор фосфорной кислоты*

1. мл ортофосфорной кислоты (85 %) помещают в мерную колбу вместимостью 2000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Холостая проба:* 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

*Хроматографические условия*

Колонка 250 мм х 4,6 мм силикагель октадецилсилильный (С8), размер частиц 5 мкм;

Скорость потока 1,0 мл/мин;

Температура колонки 25º С;

Температура аутосэмплера 25º С;

Детектирование УФ, 265 нм

Объем пробы 5 мкл

Время хроматографирования 7 мин

Время удерживания Тегафур - около3,0 мин

Урацил – около 5,5 мин

Относительное время удерживания Тегафур - 1,0

Урацил – около 1,8 мин

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

Проводят хроматографирование в следующей последовательности: одновведение холостой пробы, затем 5 повторностей стандартного раствора (тегафура+ урацила). Затем вводят по одной пробе из каждого испытуемого раствора, записывают хроматограммы и определяют площади пиков тегафура и урацила из проб, взятых через 30 мин тегафура и урацила через 45 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

Хроматографическая система должна соответствовать следующим требованиям:

- Относительное стандартное отклонение для площади пика тегафура и урацила из 5 повторных инъекций стандартного раствора должно быть не более 2 %.

- Фактор разрешения между пиками тегафура и урацила, должен быть не менее 4,0.

Вычисляют концентрацию тегафура/урацила ( С т/у) в испытуемом растворе через 30/45 мин в мг/мл по формуле:

С е/у = ∙ ,

где: a - масса стандартного образца тегафур/урацила, мг;

St/y – площадь тегафура/урацила на хроматограмме испытуемого раствора через 30/45 мин;

S r - площадь пика тегафура/урацила на хроматограмме стандартного раствора;

Pr - содержание тегафура/урацила в стандартном образце, %.

Количество тегафура (Хт), перешедшего в раствор из одной капсулы, через 30 мин в процентах от заявленного количества вычисляют по формуле:

Хт = Ст/30мин ∙1000 ∙  ,

где: Ст/30мин - концентрация тегафура в испытуемом растворе через 30 мин, мг/мл;

1000 – объем среды растворения в момент отбора пробы через 30 мин, мл;

L – заявленное количество тегафура, мг/капсула.

Количество урацила (Ху), перешедшего в раствор из одной капсулы, через 45 мин в процентах от заявленного количества вычисляют по формуле:

Ху = [(Су/45мин ∙990) + (Су/30мин∙10)]∙,

где: Су/30мин – концентрация урацила в испытуемом растворе через 30 мин, мг/мл;

Су/45мин - концентрация урацила в испытуемом растворе через 45 мин, мг/мл;

990 – объем среды растворения в момент отбора пробы, мг/мл;

10 – объем отобранной пробы, мл;

L – заявленное содержание урацила, мг/капсула.

В среду растворения должно перейти:

через 30 мин - не менее 80 % (Q) от заявленного количества тегафура в капсуле;

через 45 мин - не менее 75 % (Q) от заявленного количества урацила в капсуле.

**Родственные примеси**

Определение проводят методом ВЭЖХ по разделу «Количественное определение».

На хроматограмме испытуемого раствора идентифицируют пик примеси 5 фторурацила: время удерживания – около 8,1 мин; относительное время удерживания (по отношению к тегафуру) около 1,1 и определяют его площадь.

Определяют площади пиков неиндентифицированных примесей и всех дополнительных пиков, кроме пиков, присутствующих на хроматограмме холостой пробы, а также пиков, площадь которых составляет менее 0,10 % от площади пика тегафура.

Содержание каждой индивидуальной примеси С (включая примесь 5 фторурацила) в процентах вычисляют по формуле:

С = ∙F примеси,

где: S – площадь пика 5 фторурацила или индивидуальной неиндентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S сум. – суммарная площадь всех пиков примесей и пика тегафура на хроматограмме испытуемого раствора;

F примесь – фактор отклика индивидуальной примеси: для 5 фторурацила - 0,78;

для индивидуальной неидентифицированной примеси – 1,0.

Суммарное содержание примесей С сум. в процентах вычисляют по формуле:

С сум. = ƩСнеидент. + С 5ф,

где: ƩСнеидент. + С 5Ф – сумма содержания неидентифицированных примесей;

С5ф – содержание примеси 5 фторурацила.

Содержание родственных примесей в препарате должно быть:

5 фторурацила – не более 0,8 %;

Единичной неиндентифицированной примеси – не более 0,2 %;

Суммы примесей – не более 1,0 %.

**Однородность дозирования**

Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ по разделу «Количественное определение».

Для тестирования отбирают 30 капсул.

В каждой из 10 капсул определяют содержание основного вещества методом ВЭЖХ.

*Исходный испытуемый раствор* (для каждой из 10 капсул)

Каждую из 10 капсул помещают в отдельную мерную колбу вместимостью 200 мл, предварительно смоченную водой. Перенос осуществляют так же, как при приготовлении исходного испытуемого раствора в разделе «Количественное определение» с использованием воронки.

В каждую мерную колбу прибавляют около 150 мл воды и выдерживают около 20 мин (для гидратирования оболочки капсулы). Затем обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, при этом уровень воды в ультразвуковой бане должен соответствовать уровню жидкости в мерной колбе, а температура бани должна быть ниже 35 °С (для предотвращения образования 5-фторурацила). Во время обработки ультразвуком колбу периодически вращают для полной распадаемости капсулы. Колбу охлаждают до температуры 15 – 25 ºС, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация урацила около 1,12 мг/мл, концентрация тегафура около 0,50 мг/мл).

*Испытуемый раствор*

В мерную колбу вместимостью 25 мл вносяи 5 мл исходного испытуемого раствора, прибавляют 15 мл подвижной фазы, перемешивают, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и вновь перемешивают. Раствор центрифугируют около 5 мин со скоростью 4000 об/мин. Прозрачную надосадочную жидкость используют в качестве испытуемого раствора ( концентрация урацила около 0,224 мг/мл, концентрация тегафура около 0,10 мг/мл).

Содержание тегафура/урацила в капсуле (С) в процентах от заявленного содержания вычисляют по формуле:

С = ,

где: Sr – площадь пика тегафура\урацила на хроматограмме стандартного раствора;

Ss – площадь пика тегафура\урацила на хроматограмме испытуемого раствора;

a – масса стандартного образца тегафура\урацила, мг

Pr – содержание тегафура\урацила в стндартном образце, в %;

L – заявленное содержание активного компонента в мг/капсула.

Препарат соответствует требованиям теста, если из 30 протестированных капсул не более чем в 3 содержание тегафура и урацила выходит за пределы от 85 % до 115 %, но не выходит за пределы от 75 % до 125 % от среднего содержания.

**Микробиологическая чистота.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Приготовление подвижной фазы*

Готовят смесь ацетонитрила и воды, 90:10 (по объему)

Исходный стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 56,0 мг (точная навеска) стандартного образца урацила и около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца тегафура, прибавляют 40 мл воды, растворяют путем обработки на ультразвуковой бане около 10 мин, охлаждают до температуры 15 -25 ºС, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация урацила около 1.12 мг/мл. концентрация тегафура около 0,50 мг/мл).

Стандартный раствор

В мерную колбу вместимостью 25 мл вносят 5 мл исходного стандартного раствора, прибавляют около 15 мл подвижной фазы, перемешивают, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и вновь перемешивают (концентрация урацила около 0,224 мг/мл. концентрация тегафура около 0,10 мг/мл).

Исходный испытуемый раствор. Для анализа используют 5 капсул. Путем осторожного поворота крышечки относительно корпуса открывают две половинки каждой капсулы и переносят содержимое капсул и оболочки в мерную колбу вместимостью 1000 мл, предварительно смоченную водой. (при переносе используют воронку, которую затем споласкивают водой). Прибавляют около 800 мл воды и выдерживают около 20 мин (для гидратирования оболочек капсул). Обрабатывают ультразвуком 30 мин, при этом уровень воды в ультразвуковой бане должен соответствовать уровню жидкости в мерной колбе, а температура бани должна быть ниже 35 °С (чтобы предотвратить образование 5-фторурацила). Во время обработки ультразвуком колбу периодически вращают для полной распадаемости оболочек. Колбу охлаждают до температуры 15-25 ºС, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация урацила около 1,12 мг/мл, концентрация тегафура около 0,50 мг/мл).

Испытуемый раствор

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мл исходного испытуемого раствора, прибавляют около 15 мл подвижной фазы, перемешивают, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и вновь перемешивают. Затем центрифугируют около 5 мин со скоростью 4000 об/мин. Прозрачную надосадочную жидкость используют в качестве испытуемого раствора (концентрация урацила около 0,224 мг/мл, концентрация тегафура около 0,10 мг/мл)

Исходный раствор для тестирования пригодности хроматографической системы

Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца 5-фторурацила помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют около 80 мл воды, растворяют путем обработки ультразвуком около 10 мин, охлаждают до температуры 15-25º С, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация 5-фторурацила около 0,25 мг/мл).

Раствор для тестирования пригодности хроматографической системы

В мерную колбу вместимостью 25 мл переносят 5 мл исходного стандартного раствора и 1,0 мл исходного раствора для тестирования пригодности хроматографической системы, прибавляют 10 мл подвижной фазы, перемешивают доводят объем раствора подвижной фазой до метки и вновь перемешивают. (концентрация урацила около 0,224 мг/мл, концентрация тегафура около 0,10 мг/мл, концентрация 5-фторурацила около 0,01мг/мл)

Контрольный раствор для определения чувствительности

10 мл стандартного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают (концентрация тегафура около 0,05 мкг/мл, соответствует 0,05 % примеси).

Холостая проба

В мерную колбу вместимостью 25 мл воды помещают 5 мл воды доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

Колонка 250 х 4,6 с размером пор 5 мкм;

Скорость потока 0,5 мл/мин;

Температура колонки 25º С;

Температура аутосэмплера 25º С;

Детектирование УФ, 265 нм;

Объем пробы 5 мкл

Время хроматографирования 12 мин

Время удерживания тегафур около 7, 2 мин

5 – фторурацил около 8,1 мин

урацил около 9,8 мин

Относительное время тегафур -1,0

удерживания 5 – фторурацил - около1,1

урацил – около 1,4

Проводят хроматографирование в следующем порядке: холостая проба, контрольный раствор, 5 повторных введений стандартного раствора и раствор для тестирования пригодности хроматографической системы. Проверяют пригодность хроматографической системы.

В уравновешенную систему вводят испытуемый раствор, записывают хроматограммы и определяют площади пиков тегафура и урацила.

*Тестирование пригодности хроматографической системы*

Параметры хроматографической системы должны соответствовать следующим требованиям:

‒ Отношение площади пика тегафура к площади пика шума для контрольного раствора для определения чувствительности должно быть не менее 10:1.

‒ Относительное стандартное отклонение для площади пика тегафура и урацила из 5 повторных инъекций стандартного раствора должно быть не более 2,0 %.

‒ Фактор асимметрии не более 0,9.

‒ Количество теоретических тарелок не менее 1000.

‒ Фактор разрешения между соседними пиками тегафура и 5- фторурацила и между соседними пиками 5-фторурацила и урацила, должен быть более 1,5.

Содержание тегафура/урацила (С) в мг/капсула от заявленного количества вычисляют по формуле:

С = ,

где: Аисп – площадь пика тегафура/урацила на хроматограмме испытуемого раствора;

Аст – площадь пика тегафура/урацила на хроматограмме стандартного раствора;

Рст – чистота стандарта тегафура/урацила, %;

Dст – разведение стандартного раствора тегафура/урацила;

Dисп - разведение испытуемогораствора тегафура/урацила;

Vисп – объем исходного испытуемого раствора, мл;

Vст - объем исходного стандартного раствора, мл;

Wст – навеска стандарта тегафура/урацила, мг;

N – количество капсул, взятых на определение.

Препарат содержит тегафура (С8Н9FN2O3) не менее 95 % и не более 105 % от заявленного количества и урацила (С4Н4N2O2) не менее 95 % и не более 105 % от заявленного количества.

Хранение. При температуре не выше 25 °С в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».