МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Анагрелида гидрохлорид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Анагрелид, капсулы** |  |  |
| **Anagrelidi hydrochloridi capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат анагрелида гидрохлорид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит анагрелида гидрохлорид моногидрат в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества анагрелида C10H7Cl2N3O.

**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 анагрелида на хроматограмме растворастандартного образца анагрелида гидрохлорида (раздел « Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* В коническую колбу вместимостью 25 мл помещают навеску порошка содержимого капсул, соответствующую 5 мг анагрелида, прибавляют 15 мл метанола, суспендируют и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Растворы, содержащие анагрелида гидрохлорид используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации анагрелида около 0,59 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца анагрелида гидрохлорида.* Около 42 мг (точная навеска) стандартного образца анагрелида гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и 400 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца анагрелида гидрохлорида и испытуемый раствор.

Количество анагрелида C10H7Cl2N3O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика анагрелида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика анагрелида на хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца анагрелида гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание анагрелида гидрохлорида в стандартном образце анагрелида гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество анагрелида в одной капсуле, мг; |
|  | *256,09* | **–** | молекулярная масса анагрелида; |
|  | *292,55* | **–** | молекулярная масса анагрелида гидрохлорида. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) анагрелида C10H7Cl2N3O.

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

Растворы, содержащие анагрелида гидрохлорид и его примеси используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил—буферный раствор 270:730.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 7:13.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 2 мг анагрелида, прибавляют 80 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, перемешивают в течение 15 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Центрифугируют при скорости 4000 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца анагрелида гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12,2 мг (точная навеска) стандартного образца анагрелида гидрохлорида, прибавляют 80 мл ацетонитрила и 0,2 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точную навеску) стандартного образца примеси 2 и 5 мг (точную навеску) стандартного образца примеси 4, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,4 мг стандартного образца анагрелида гидрохлорида, прибавляют 3 мл ацетонитрила и 20 мкл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: (2-амино-5,6-дихлорхиназолин-3(4*H*)-ил)уксусная кислота, CAS 1159977-03-3.

Примесь 2: этил[2-(6-амино-2,3-дихлорбензиламино)ацетат], CAS 85325-12-8.

Примесь 4: этил[2-(5,6-дихлор-2-имино-1,2-дихлорхиназолин-3(4*H*)-ил)ацетата] гидробромид, CAS 70381-75-8.

Примесь 5: 6,7,8-трихлор-3,5-дигидроимидазо[2,1-*b*]хиназолин-2(1*H*)-он, CAS 1092352-99-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика анагрелида. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Анагрелид – 1 (около 4,5 мин); примесь 1 – около 0,4; примесь 2 – около 0,8; примесь 4 – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*– разрешение* (*RS*) между пиками анагрелида и примеси 2 должно быть не менее 1,5;

*– разрешение* (*RS*) между пиками анагрелида и примеси 4 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида:

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* анагрелида должен быть не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика анагрелида должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику анагрелида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика анагрелида на хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца анагрелида гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание анагрелида гидрохлорида в стандартном образце анагрелида гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество анагрелида в одной капсуле, мг; |
|  | *256,09* | − | молекулярная масса анагрелида; |
|  | *292,55* | − | молекулярная масса анагрелида гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей*

– примесь 1 – не более 0,7 %;

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

– сумма примесей – не более 1,5 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают содержимое одной капсулы, промывая оболочку капсулы 2-3 мл метанола, прибавляют 0,75 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, перемешивают, прибавляют 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. При необходимости полученный раствор разводят метанолом до концентрации анагрелида около 0,02 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

Содержание анагрелида C10H7Cl2N3O в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика анагрелида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика анагрелида на хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца анагрелида гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание анагрелида гидрохлорида в стандартном образце анагрелида гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество анагрелида в одной капсуле, мг; |
|  | *256,09* | − | молекулярная масса анагрелида; |
|  | *292,55* | − | молекулярная масса анагрелида гидрохлорида. |

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие анагрелида гидрохлорид используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,93 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора уксусной кислотой ледяной до 4,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 360:640.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 2 мг анагрелида, прибавляют 3,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, перемешивают, прибавляют 70 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца анагрелида гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца анагрелида гидрохлорида, прибавляют 1,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, перемешивают, прибавляют 40 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 255 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика анагрелида. |

Хроматографируют раствор стандартного образца анагрелида гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Анагрелид – около 4 мин.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида:

*– фактор асимметрии* *пика (AS)* анагрелида должен быть не более 1,5;

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

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику анагрелида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание анагрелида C10H7Cl2N3O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика анагрелида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика анагрелида на хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца анагрелида гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание анагрелида гидрохлорида в стандартном образце анагрелида гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество анагрелида в одной капсуле, мг; |
|  | *256,09* | − | молекулярная масса анагрелида; |
|  | *292,55* | − | молекулярная масса анагрелида гидрохлорида. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».