

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

---

**Анагрелида гидрохлорид, капсулы**

**ФС.3.1.0117.22**

**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  $C_{10}H_7Cl_2N_3O$ .

**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 раствора стандартного 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  $C_{10}H_7Cl_2N_3O$ , перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 900 \cdot F \cdot P \cdot 2,0 \cdot 256,09}{S_0 \cdot L \cdot 500 \cdot 250 \cdot 292,55} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 0,013}{S_0 \cdot L},$$

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  $C_{10}H_7Cl_2N_3O$ .

**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  $3,00 \pm 0,05$ , 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 ( $R_S$ ) между пиками анагрелида и примеси 2 должно быть не менее 1,5;

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

На хроматограмме раствора стандартного образца анагрелида гидрохлорида:

– фактор асимметрии пика ( $A_S$ ) 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 ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 256,09}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 100 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 292,55} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,0004}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

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  $C_{10}H_7Cl_2N_3O$  в одной капсуле в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 25 \cdot 4,0 \cdot 256,09}{S_0 \cdot L \cdot 50 \cdot 100 \cdot 292,55} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 0,017}{S_0 \cdot L},$$

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  $4,00 \pm 0,05$ , 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* ( $A_S$ ) 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  $C_{10}H_7Cl_2N_3O$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 4 \cdot 256,09}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 100 \cdot 292,55} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,07}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

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».